

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 1

Les accidents consécutifs à la thérapeutique par les dérivés de l'hydantoïne

(A propos de quatre observations personnelles)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 20 NOVEMBRE 1954

PAR

ROGER GINESTE

Élève à l'École du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Exotique

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

{ MM. JANBON, professeur, *Président*.
PAGÈS, professeur.
BOUCOMONT, professeur.
BERTRAND, pr. ag. }

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1954

Les accidents consécutifs à la thérapeutique par les dérivés de l'hydantoïne

(A propos de quatre observations personnelles)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 20 NOVEMBRE 1954

PAR

ROGER GINESTE

Elève à l'École du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Exotique

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON, professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		PAGÈS, professeur.		
		BOUCOMONT, professeur.		
		BERTRAND, pr. ag.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT.

Professeurs

Chaires :

Anatomie.....
Histologie.....
Physiologie.....
Physiologie appliquée.....
Chimie biologique médicale et toxicologie.....
Physique médicale.....
Anatomie pathologique et médecine expérimentale.....
Microbiologie.....
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses.....
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....
Hygiène.....
Médecine légale et médecine sociale.....
Technique opératoire et chirurgie expérimentale.....
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales.....
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....
Clinique médicale.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique obstétricale.....
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1^{er} âge.....
Clinique de dermato-syphiligraphie.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique urologique.....
Clinique gynécologique.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....
Clinique de la tuberculose.....
Electro-radiologie.....

MM. LAUX.
TURCHINI, *assesseur*.
HÉDON.
LOUBATIÈRES.
CRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
CARRÈRE.
HARANT.
PAGÈS.
JANBON.
BERT.
CARRIEU.
FOURCADE.
LAPEYRIE.
MOURGUE-MOLINES.
PUECH.
GIRAUD, *doyen*.
BOULET.
LAPEYRE.
AIMES.
CADERAS DE KERLEAT.
LAFON.
CHAPTAL.
P. RIMBAUD.
ETIENNE.
TRUC.
ROUX.
DEJEAN.
TERRACOL.
VIDAL.
LAMARQUE.

Professorat à titre personnel

Histologie

GRANEL.

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale.....
Chimie et physico-chimie biologiques.....
Hématologie médicale et anatomie pathologique.....

BOUCOMONT.
BÉNÉZECH.
CAZAL.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

	MM.
Anatomie	GUFERRIER, <i>m. de c. agr.</i>
Microbiologie.....	RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>
Pathol. expériment.....	PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>
Médecine.....	SERRE.
.....	BALMÈS.
.....	BERTRAND.
.....	LATOUR,
.....	N.

	MM.
Chirurgie.....	JOYEUX.
—	NÈGRE.
—	ROMIÉU.
Electro-radiologie...	BÉTOULIÈRES.
Neuro-chirurgie.....	GROS.
Obstétrique.....	DURAND.
Ophthalmologie.....	VIALLEFONT.
Odonto-stomat.....	N.....

Chargés de cours à titre permanent

Obstétrique.....

COLL DE CARRERA,
agrégé libre.

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).



A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

Ce travail fut sa dernière préoccupation.
Sa présence en ce jour nous eût été douce.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

avec toute ma gratitude pour les sacrifices
qu'ils se sont imposés. Qu'ils trouvent ici
un humble témoignage de ma reconnais-
sance et de mon affection filiales.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

R. G.

A NOTRE MAITRE
Monsieur le Professeur JANBON,
Professeur de thérapeutique
et de clinique des maladies infectieuses.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Il nous a prodigué son enseignement au cours de cette dernière année d'étude. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

R. G.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur PAGÈS,
Professeur de pathologie et thérapeutique générales.

En hommage à sa culture et à son
humanisme.

Monsieur le Professeur BOUCOMONT,
Professeur de pathologie médicale.

En témoignage de reconnaissance pour
l'intérêt qu'il a bien voulu porter à cette
étude.

Monsieur le Professeur agrégé BERTRAND,

Il a bien voulu nous confier le projet
de ce travail. En témoignage de respect et
de reconnaissance.

R. G.

A Monsieur le Docteur CARLI,
Ancien interne des Hôpitaux de Montpellier
Assistant de thérapeutique.

Pour la bienveillance avec laquelle il nous
a conseillé.

A Monsieur le Docteur Jean TALLEZ,
Médecin-Chef du Service de médecine infantile
de l'Hôpital de Perpignan.

Nous avons bénéficié de sa culture étendue;
Qu'il nous soit permis de rendre hommage
à son expérience de vieux médecin et à
sa conscience professionnelle.

A nos Maîtres civils et militaires
des Facultés de Montpellier et de Lyon.

A nos supérieurs hiérarchiques
de l'Ecole du Service de Santé Militaire de Lyon
et de l'Ecole Militaire d'Administration de Montpellier.

A mes camarades de l'E. S. S. M.

R. G.

INTRODUCTION

Un médicament peut être nocif de deux façons :

— Tantôt directement par des propriétés physico-chimiques, et c'est alors *l'Intoxication* ;

— Tantôt indirectement par des troubles dans la genèse desquels intervient la prédisposition innée ou acquise de l'organisme, et c'est alors *l'Intolérance*.

Sur le plan clinique, on peut individualiser deux ordres de faits :

Les manifestations accidentelles, où le médicament intervient le plus souvent à doses massives, administrées par erreur ou volontairement, qui sont donc imputables à un surdosage. Ces troubles gardent l'empreinte de la substance incriminée et reflètent ses propriétés pharmacodynamiques ; ils sont spécifiques, reproduisibles chez l'animal, prévisibles, partant évitables ; la thérapeutique consiste à neutraliser ces substances, à amener leur évacuation, parfois à faire intervenir, comme pour les barbituriques, le jeu des mécanismes antagonistes ; les accidents sont proportionnels aux doses et, pour une dose donnée, la mort est inévitable.

Les maladies médicamenteuses, où les accidents sont survenus alors que les règles de la posologie ont été scrupuleusement respectées ; le médicament intervient alors en réactogène et les troubles sont ceux de l'intolérance ou de la sensibilisation.

Ce qui caractérise ce vaste groupe de faits, c'est surtout leur indépendance vis-à-vis de la sommation étiologique qui les a déclanchés, en un mot, leur aspécificité. L'expérimentation sur l'animal n'est plus d'aucun secours, les manifestations cliniques peuvent souvent présenter un très grand polymorphisme, révélant l'idiosyncrasie de l'organisme ; ils ne sont guère prévisibles et sont difficilement évitables, alors même que l'on réduit les doses au-dessous de leur valeur efficace ; ces réactions se distinguent des intoxications véritables aux mêmes substances ; elles peuvent pour une même substance différer avec les sujets et, inversement, pour un même sujet, être identiques pour des substances très diverses.

Alors que l'intoxication véritable perd du terrain depuis le siècle dernier, du fait de la découverte de substances thérapeutiques actives à faibles doses, le champ de la réaction s'étend chaque jour davantage, les créations de plus en plus complexes de la chimiothérapie grossissant le rang des réactogènes.

Les médications anti-épileptiques ont leur responsabilité à l'origine des manifestations médicamenteuses : les accidents causés par les bromures sont connus depuis près d'un siècle ; ils relèvent d'un phénomène d'accumulation de la drogue dans l'organisme et entrent dans le cadre des intoxications ; les barbituriques ont payé un lourd tribut au chapitre des maladies médicamenteuses, soit par le fait qu'ils sont l'agent idéal des suicides, à doses massives, soit par les manifestations d'intolérance qu'ils déclanchent à la longue, même à faible dose.

Les progrès de la chimiothérapie ont amené la découverte d'anti-épileptiques nouveaux qui, sans détrôner les barbituriques, n'en constituent pas moins un appoint sérieux au traitement de l'épilepsie. Mais ces nouveaux médicaments n'échappent pas à la loi commune et, à côté de bénéfices réels, ils présentent des inconvénients avec lesquels il faut compter.

Nous nous proposons d'étudier plus particulièrement dans ce travail les accidents médicamenteux déclanchés par les dérivés de l'hydantoïne.

Dans un premier chapitre, après un rappel historique, nous donnerons un aperçu chimique et pharmacodynamique des différents dérivés et nous traiterons en peu de mots des accidents d'intoxication, à vrai dire peu fréquents. Dans un deuxième chapitre, nous traiterons le problème, de loin le plus important, des manifestations d'intolérance ; au risque de redites, nous consacrerons un paragraphe à chacun des principaux dérivés ; étant donné qu'ils sont responsables de façon très inégales des divers accidents, cette exposition nous est apparue comme étant la plus propre à mettre en lumière l'importance de chacun d'eux. Nous suivrons dans cet exposé l'ordre chronologique ; nous comprendrons mieux ainsi que les derniers nés de la série aient donné lieu à un nombre peu important de publications, sans préjuger de leur importance future dans l'arsenal thérapeutique. Nous passerons ainsi en revue les différentes publications écrites à ce jour en leur empruntant quelques observations parmi les plus typiques, auxquelles nous joindrons quelques cas de malades observés personnellement à la Clinique des maladies infectieuses, dans le service de notre maître, M. le professeur JANBON.

Dans un troisième chapitre, nous envisagerons la question de la prévention des accidents et leur traitement et le problème important de la poursuite du traitement anti-épileptique, avant de conclure.

CHAPITRE PREMIER

Les dérivés hydantoïniques

HISTORIQUE

C'est à MERRITT et PUTNAM (41) que revient le mérite d'avoir les premiers eu l'idée d'utiliser un dérivé de l'hydantoïne dans le traitement de l'épilepsie. En 1937, ils découvraient un anti-convulsivant dans un composé de l'hydantoïne : le diphényl hydantoïmate de soude. Ils expérimentaient sur des chats, chez lesquels ils provoquaient des crises d'épilepsie par électrochoc, crises qu'ils essayaient de réduire en employant des composés chimiques nouveaux. Parmi ces derniers, le diphényl hydantoïmate de sodium fut celui qui, pour la moindre dose, avait l'action la plus efficace et le pouvoir hypnotique le plus faible. Ce produit fut étudié du point de vue pharmacologique et toxicologique par KRAYER, KANN et GRUZHIT (32) ; dès septembre 1938 paraissaient les premières publications.

Tant en Amérique qu'en France ce produit fit l'objet de nombreuses expérimentations ; en France, GLEY (31), en 1941, reprit les travaux américains et expérimenta sur le chien ; TIFFENEAU et M^{lle} BEAUVALLET (56), en 1943, montraient que la diphényl hydantoïne exerçait sur le système nerveux central de légers effets dépresseurs encéphaliques et qu'elle

possédait en outre des propriétés inhibitrices médullaires très nettes qui permettaient d'affaiblir ou de supprimer les secousses convulsives rythmées provoquées par la strychnine chez le chien chloralosé ; cette propriété anti-convulsivante leur a servi de test pour apprécier comparativement l'efficacité des nouvelles hydantoïnes disubstituées.

Sur le plan clinique, MERRITT et PUTNAM (44), au Congrès de Copenhague de 1939, apportaient une statistique de 350 malades traités par le diphényl hydantoïmate de soude ; en France, BAUDOUIN (3), PAGNIEZ (46), PLICHET (48) en 1940, BERGOUIGNAN (6) en 1942 apportaient les effets de cette thérapeutique.

En même temps que les publications françaises, les publications anglo-saxonnes se multipliaient et, au fur et à mesure, apparaissaient les différents accidents qui feront l'objet de cette étude.

Pour tenter de réduire le nombre des accidents, que MERRITT et PUTNAM (44) évaluaient déjà à 10 % des cas traités, et obtenir une action thérapeutique plus efficace avec des doses moindres, on pensa à associer le diphényl hydantoïmate de soude au gardénal ; cette association, préconisée en 1940 par COHEN, SHOWTACK et MYERSON (16), avait acquis en même temps les suffrages des auteurs français ; DEVIC, LORAS et BALIVET (20) expliquaient la bonne tolérance des malades à cette thérapeutique par l'action physiologique opposée de ces deux médicaments sur le cortex central.

REMOND (52), le 11 mars 1943, présentait à la Société de Thérapeutique un nouveau produit qui semblait avoir plus d'efficacité et moins d'effets toxiques que le diphényl hydantoïmate de soude ; il s'agissait de son dérivé méthylé, la 3 méthyl diphényl hydantoïne ; cet auteur donnait les bons résultats obtenus sur 10 malades dont la moitié suivaient le traitement depuis un an.

De leur côté, les Laboratoires Sandoz, dès 1931, étudiaient déjà les dérivés de l'hydantoïne, à la recherche d'un produit ayant le maximum d'efficacité pour une dose et une toxicité moindre ; ce fut la 3 méthyl 5,5 phényl éthyl hydantoïne, qui parut être la plus efficace et la mieux tolérée ; les premières expériences cliniques furent publiées par LOSCALZO (85) en 1945, qui expérimentait avec l'« hydantal », combinaison de la méthyl phényl éthyl hydantoïne (0,2 gr.), avec le gardénal (0,1 gr.) ; les études furent poursuivies, tout particulièrement par KOZOL (82), RUSKIN (91) et LENNOX (84) ; et, peu à peu, on constata que les effets toxiques de ce produit étaient et même dépassaient ceux dus au diphényl hydantoïmate de soude.

Enfin, plusieurs autres dérivés de l'hydantoïne ont été expérimentés cliniquement :

M. G. PETTERMAN (103), en 1948, préconisa la « thyphénytoïne » (5,5 phényl thiényl hydantoïne), dont les propriétés anti-convulsivantes avaient été démontrées chez le chat soumis à l'électrochoc ; d'après l'auteur, ce produit serait deux fois moins toxique que le diphényl hydantoïmate de soude et améliorerait le petit mal.

En France enfin, BAUDOUIN et THUILLIER (94), en 1949, ont employé la 5,5 diméthyl 2,4 dithio hydantoïne.

En France, ne sont couramment employés que les produits suivants :

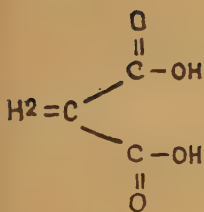
- la 5,5 diphényl hydantoïne (Dihydan) et son dérivé sodique soluble le 5,5 diphényl hydantoïmate de soude (Solantyl) ; ces deux produits ayant une action analogue, nous les désignerons indifféremment tous deux : D.P.H.S. ;

- la 3 méthyl 5,5 diphenyl hydantoïne (Mélan-
toïne-M.D.P.H.) ; à notre connaissance il
n'a été publié à ce jour aucun cas d'accident
imputable à ce produit ;
- la 3 méthyl 5,5 phényl éthyl hydantoïne (Sé-
dantoïnal-M.P.E.H.) ;
- la 5,5 diméthyl 2,4 dithio hydantoïne (Thio-
médan-D.M.D.T.H.).

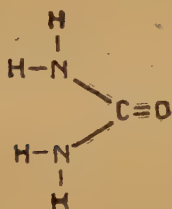
Enfin les pays anglo-saxons emploient la thyphé-
nytoïne ou phéthénylate de soude (Thiantoïne).

LES DÉRIVÉS DE L'HYDANTOÏNE

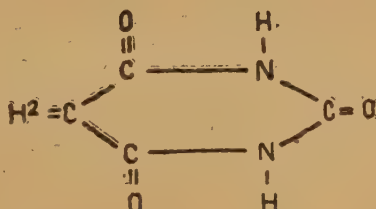
Les hydantoïnes sont des dérivés de la glycolylurée, de la même façon que les barbituriques sont dérivés de la malonylurée ; la parenté chimique de ces corps est évidente.



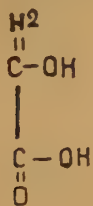
Acide malonique



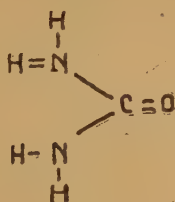
Urée



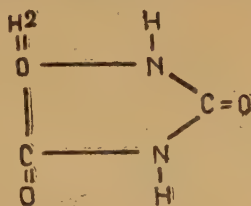
Malonylurée (barbiturique)



Acide glycolique

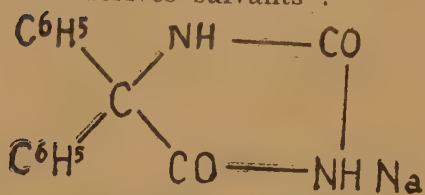


Urée

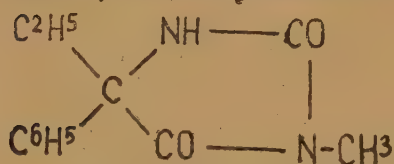


Glycolylurée (hydantoïne)

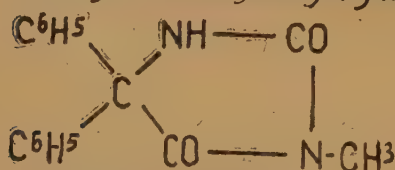
A partir de ce noyau primitif, on a formé les dérivés suivants :



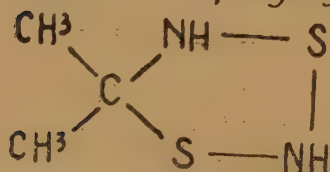
5,5 Diphényl Hydantoïne



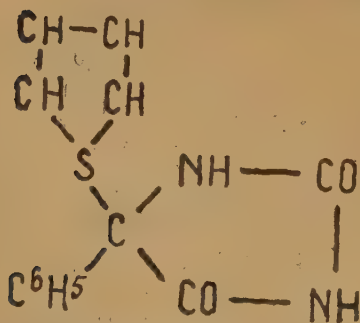
3 Méthyl 5,5 Phényl Ethyl Hydantoïne



3 Méthyl 5,5 Diphényl Hydantoïne



5,5 Diméthyl 2,4 Dithio-Hydantoïne



5,5 Phényl Thiényl Hydantoïne

Dilantin : Parke, Davis, U.S.A.

Epanutin : Parke, Davis, Anglet.

Selantyl : Roussel, France.

Dihydan : Carrion, France.

Antisaer : Wander, Allemagne.

Tacosal : Helvepharm, Suisse.

Hydantal : Sandoz, Suisse (en combinaison avec le gardénal).

Sédantoinal : Sandoz.

Mésantolne : U.S.A.

Mélanitoïne : Corbière, France.

Thiomédan : Carrion, France.

Thyphénytolne.

Thiantolne : U.S.A.

MERRITT et PUTNAM (41), en étudiant le pouvoir anti-convulsivant de substances telles que le D.P.H.S., remarquèrent que les corps qui ont la plus grande action dans ce sens avaient dans leur molécule le groupement phényl placé en position 5 ; ils mirent ainsi en évidence une relation entre la structure moléculaire et le pouvoir anti-convulsivant. Jacques MERCIER (40), en 1950, a fait des expériences analogues.

KRAYER, KANN et GRUZHIT (32) ont fait l'étude pharmacologique du D.P.H.S. : ce corps se présente sous forme de poudre sans odeur, soluble dans l'eau, insoluble dans le benzène et l'éther ; il cristallise dans les solutions aqueuses ou alcooliques, à chaud et à froid, en belles aiguilles incolores contenant du solvant de cristallisation ; la solution aqueuse est fortement alcaline, de ce fait ce produit ne peut être administré par voie parentérale ; expérimentant chez l'animal, GANDOLFI (29) a observé des convulsions par injections intra-musculaire du produit ; BAUDOUIN et HAZARD (4) ont mis en évidence par ailleurs l'action cardio-vasculaire dépressive exercée par le D.P.H.S. en injections intra-veineuses : expérimentant ce produit chez des chiens, ils constatèrent une action inhibitrice pour une dose de 0,01 gr. se traduisant par :

a) une diminution notable de la pression artérielle ;

b) une diminution de l'amplitude des contractions cardiaques plus marquée au niveau de l'oreillette que du ventricule ;

c) un rythme cardiaque ralenti ;

d) une chute marquée du tonus vasculaire dans le tracé oncographique du rein.

La mort peut survenir avec des doses de 0,04 à 0,06 gr.

L'auteur admet comme mécanisme de ces accidents une action vagomimétique du D.P.H.S. associée à une action musculaire dépressive directe ; du fait de ces effets nocifs le D.P.H.S., ainsi que les autres hydantoïnes, seront employés uniquement *per os*, et les accidents que nous décrirons relèvent de ce seul mode d'administration.

GLEY (31), en 1941, a étudié l'action du D.P.H.S. sur le système nerveux central ; il employait le chien comme animal d'expérience et donnait les conclusions suivantes :

« Alors qu'avec le gardénal la disparition de l'aptitude à l'épilepsie s'accompagne de la perte d'excitabilité motrice, le D.P.H.S. produit une dissociation de ces deux propriétés de l'écorce cérébrale... L'action générale du D.P.H.S. est tout à fait différente de celle des anesthésiques et des barbituriques ; l'état comateux, la résolution musculaire et l'affaiblissement qui accompagnent cette dernière n'existent pas, et on observe au contraire de l'agitation et une augmentation des réflexes ; chez le chien, il se produit une contraction tonique des pattes antérieures et du cou analogue à celle des animaux décérébrés ; les convulsions provoquées par le cardiazol et la strychnine sont supprimées par les barbituriques ; sous l'influence du D.P.H.S. elles sont non seulement conservées, mais apparaissent plus vite. »

Dans l'organisme, le D.P.H.S. a une affinité toute spéciale pour le système nerveux où il reste fixé très longtemps [HINE et HOZELKA (33), 1941] et s'élimine lentement dans l'urine ; A. FABRES (22), en 1942, en trouve régulièrement trente-six heures après l'administration à doses thérapeutiques courantes.

Le D.P.H.S. est le seul dérivé qui ait donné lieu à des recherches pharmacodynamiques aussi poussées ; les autres composés ont surtout donné lieu à des études cliniques.

Cependant, le dernier né de la série des hydan-
toïnes, la D.M.D.T.H., a été l'objet des recherches
de HAZARD, CHEYMOL et SMARZEWSKA (97) en 1948.
Ce produit présente sur le gardénal l'avantage d'être
dépourvu d'action hypnotique et, sur le D.P.H.S.,
de montrer une action cardio-vasculaire expérimen-
tale non dangereuse ; sa toxicité est très faible ; la
dose thérapeutique optima sur la souris est de 50
mgr. par kilo de poids, la dose mortelle de 350 mgr.
par kilo de poids.

Cependant, il existe une analogie entre la
D.M.D.T.H. et les anti-thyroïdiens de synthèse : leur
formule ont en commun le groupement NCS, et
CHEYMOL et LAVEDAN (95), étudiant, en 1949, l'ac-
tion de ce produit sur le rat blanc, observent une
augmentation nette du poids des glandes thyroïdes
de ces animaux, sans toutefois y déceler d'altéra-
tions histologiques.

GUINET et BERGER (96), en 1951, reprenant les
expériences sur le rat, obtiennent non seulement une
augmentation pondérale de la glande thyroïde, mais
aussi une réaction parenchymateuse hyperplasique,
et l'exploration de la fonction thyroïdienne avec l'iode
radio-actif leur permet d'affirmer que la D.M.D.T.H.
se comporte comme un anti-thyroïdien authentique.

L'INTOXICATION PAR LES HYDANTOÏNES

L'étude pharmacodynamique des dérivés hydantoïniques nous amène tout naturellement à traiter de l'intoxication par ces produits, où la dose employée a été le facteur capital dans le déclenchement des accidents. À vrai dire, les cas publiés sont d'une relative rareté.

Contrairement aux barbituriques, les hydantoïnes sont très peu employées comme agents de suicide, et les observations connues sont peu nombreuses. ARING et ROSEMBAUM (2) rapportent le cas d'un jeune homme qui ingéra à quatre reprises des doses variant entre 4 et 7 grammes de D.P.H. et qui présenta chaque fois un syndrome d'ébriété grave, sans somnolence ni coma, mais au contraire excitation, céphalées, vomissements, et surtout un syndrome d'incoordination avec ataxie, nystagmus et diplopie ; la guérison survint en quelques jours.

Un malade de Clovis VINCENT (15) prit pendant quinze jours 0,80 gr. de D.P.H.S., il présenta une ataxie aiguë qui cèda en quelques jours à la suppression du produit.

ROBINSON (54) décrit une tentative de suicide chez un jeune homme de 25 ans ayant absorbé 45 capsules de D.P.H.S., ce qui représente une dose de 4,5 gr. Il a observé de la somnolence, du tremblement, une perte de conscience de quinze jours au bout desquels le malade fut hospitalisé dans le coma. Des

injections de coramine et de strychnine le rétablissent, les seules séquelles étant une céphalée et des mictions fréquentes qui disparaissent en quelques jours.

Il faut remarquer que, malgré l'importance des doses absorbées, l'état des malades, quoique sérieux, s'est amélioré dans tous les cas et qu'il n'y a pas eu d'issue fatale. Les hydantoïnes sembleraient donc moins toxiques que les barbituriques. Ce chapitre semble donc devoir être clos tout aussitôt ouvert du fait que les hydantoïnes n'ont pas acquis la réputation des barbituriques auprès des candidats au suicide et parce que les possibilités d'accidents par surdosage thérapeutique ont été rapidement éliminées par une meilleure connaissance des doses à employer.

Tout autre est le problème que nous allons maintenant aborder des accidents d'intolérance, où la dose employée ne joue aucun rôle dans le déclenchement des phénomènes ; ce problème se pose en pratique chaque fois que l'on institue un traitement par les hydantoïnes ; aussi est-il bon de n'en point méconnaître les différents aspects.

CHAPITRE II

Les accidents d'intolérance aux hydantoïnes

I. — LA DIPHÉNYL HYDANTOINE

MERRITT et PUTNAM (44), au Congrès de Copenhague de 1939, signalaient déjà des incidents survenus lors de leurs premiers essais thérapeutiques. Par la suite, d'autres auteurs apportèrent leur contribution à cette étude et complétèrent leurs observations.

Les troubles notés relèvent de plusieurs chefs :

- des troubles gastro-intestinaux ;
- des troubles nerveux et psychiques ;
- des manifestations cutanées et muqueuses ;
- des manifestations sanguines.

Les troubles gastro-intestinaux.

Nausées et vomissements sont tout à fait communs ; MERRITT et PUTNAM (42) les avaient déjà signalés lors de leur première publication ; KIMBALL et HORAN (36) rapportent le cas d'un malade qui mourut d'hématémèse, et celui d'un autre qui présenta des hémorragies sous-muqueuses, découvertes par gastroscopie ; parfois, la douleur épigastrique est si

intense qu'elle peut simuler une appendicite, sauf qu'il n'y a pas de contracture abdominale, ni de fièvre, ni de leucocytose, mais plutôt un certain degré d'éosinophilie (F'ENG YING-K'UN et HSU YING K'UEI) (23). KIMBALL et HORAN (36) attribuent ce syndrome à un déficit en vitamine C, leurs malades présentant en outre des gingivites et des hémorragies ; cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

Par contre, il n'est pas illogique de rattacher ces accidents à une myélotoxicose passée inaperçue ; la pratique de formules sanguines et d'examens de la moelle osseuse eut pu donner l'explication de ces hémorragies.

Quant aux nausées et aux vomissements, ils semblent dus à l'alcalinité de la drogue, et MERRITT et PUTNAM (42) avaient déjà indiqué le moyen d'y remédier par la prise du médicament au milieu des repas.

Les manifestations nerveuses et psychiques.

Du point de vue neurologique, les symptômes les plus variés ont été décrits : céphalées, vertiges, diplopie, nystagmus, ataxie, démarche ébrieuse, tremblement des mains, nervosité et somnolence ont été notés par tous les auteurs. Un ptosis bilatéral [WILLIAMS (58)], des spasmes cloniques [BLAIR, BAILEY, MAC GREGOR (9)], une rigidité musculaire [STEEL et SMITH (55)], du hoquet [BONAFÈDE et NAUTHAN (11)], des myoclonies [BLAIR, BAILEY, MAC GREGOR (9)], sont des manifestations rares. BONAFÈDE, NAUTHAN (11), LAW (37), WILLIAMS (58) ont noté chez certains de leurs malades une augmentation du nombre des crises par le D.P.H.S.

Du point de vue mental, plusieurs symptômes peuvent se manifester : psychose légère [MERRITT, PUTNAM (42), FRANKEL (27), KIMBALL, HORAN (36)], hallucinations [JOHNSON (34)], confusion [BONAFÈDE, NAUTHAN (11)], agitation, dépression, réactivation d'une

tendance au suicide [BLAIR, BAILEY, MAC GREGOR (9), KIMBALL (35)] ; d'après FETTERMAN (24), des tests mentaux pratiqués chez des malades traités par Dilantin n'auraient pas montré d'influence de la drogue sur l'intelligence et la faculté d'apprendre.

Les manifestations cutanées.

5 % des malades traités par MERRITT et PUTNAM (42), 19 % des malades de WILLIAMS (58) ont présenté des éruptions ; les formes légères sont érythémateuses, scarlatiniformes, morbilliformes ou urticariennes ; les formes les plus sérieuses sont des dermatites exfoliatives et des purpuras [MERRITT, PUTNAM (42), DAVIDSON, SUTHERLAND (19), BLACK (8)].

Nous citerons ici quelques observations tirées de la littérature :

Observations de MERRITT et PUTNAM (42) :

I. — C... E..., 35 ans, célibataire, employé des postes, présente depuis 1933 des accès de type Grand Mal, survenant deux ou trois fois par mois. Après une diminution temporaire de ses accès par un traitement par les bromures et le phénobarbital, ses crises se remanifestent avec leur fréquence primitive ; le 7 mars 1938, le D.P.H.S. est prescrit, à la dose de 0,10 gr. trois fois par jour ; la dose est portée à 0,40 gr. le 21 mars ; le 15 avril, une éruption morbilliforme apparaît sur la face, le tronc et les extrémités et se transforme en une éruption maculo-papuleuse ; pas de température ni aucun signe, si ce n'est un léger prurit ; l'éruption s'efface en cinq semaines ; les examens sanguins et urinaires ne montrent aucune modification ; les épreuves de fonctionnement rénal étaient normales.

II. — G... G..., lycéenne de 13 ans, présente des crises de Grand Mal et de Petit Mal depuis l'âge de deux ans et demi ; un traitement antérieur par bromures et phénobarbital fut inefficace ; le D.P.H.S. est institué le 28 janvier 1938, à la dose de 0,10 gr. trois fois par jour. Le 7 février, dix-huit jours après le début du traitement, apparaît un érythème scarlatiniforme généralisé accompagné d'une température à 40° ; le traitement interrompu, l'éruption et la température cèdent en quatre jours.

Quatre jours après la disparition de l'éruption le traitement est repris à doses progressives sans nouveaux incidents. Les examens sanguins et urinaires étaient normaux.

III. — K... C..., machiniste, 35 ans, atteint de crises convulsives depuis trois ans, commence à se traiter le 7 décembre 1937 ; le 19 janvier, environ deux semaines après le début du traitement, d'importantes lésions ecchymotiques apparaissent sur les fesses du malade ; le 7 mars, les lésions persistent sous forme de larges plaques brunâtres ; la formule sanguine montre une leucocytose à 14.200, sans modifications de la formule leucocytaire.

G. R. : 4.800.000 ; plaquettes : 322.000 ; temps de saignement : 1 minute et demi. Les lésions se sont effacées progressivement ; des examens sanguins répétés n'ont pas montré de modifications fâcheuses, bien que le malade ait repris le traitement.

Observation de VERMEYER et HERMABESSIÈRE (57) :

Mlle Renée S..., âgée de 20 ans, fait, le 7 décembre 1949, une chute de bicyclette compliquée d'un enfoncement du temporal gauche pour lequel elle est trépanée ; depuis sa sortie de clinique, quinze jours après l'accident, elle prend régulièrement du gardénal ; le 28 avril 1950, elle fait un état de mal comitial qui est traité et jugulé par le gardénal sodique, mais, à partir du 3 mai, on ajoute chaque jour au gardénal trois comprimés de D.P.H.

Le 18 mai, apparaît un érythème fébrile qui, très vite, se généralise et résiste à un traitement par les antibiotiques ; la jeune fille est vue le 10 juin 1950 ; elle est en état de grande érythrodermie vésiculo-œdémateuse, entièrement infiltrée, rouge, suintante et desquamante.

L'examen hématologique montre 15.000 G.B. avec 47 % de poly. neutro. et 19 % d'éosinophies.

Les urines contiennent 0,30 gr. p. 1000 d'albumine, leur examen cyto-bactériologique est normal ; l'urée du sang est à 0,44 p. 1000.

Bien que la suppression du D.P.H.S. lui soit conseillée, la malade continue le traitement ; l'érythrodermie persiste et, le 18 juin, la malade entre à l'hôpital d'Aurillac. Deux jours après la température est tombée et la guérison survient lentement, mais sans à-coups. Lorsque la malade sort, le 14 juillet, le bilan fonctionnel est tout à fait normal ; il y a une alopecie débutante qui se complètera les semaines suivantes et ne se réparera que lentement.

Ces observations imposent quelques remarques :

Pour ces quatre malades, les doses employées étaient modérées (0,30 à 0,40 gr.), les accidents sont survenus respectivement 35 jours, 18 jours, 2 semaines, 15 jours après le début du traitement, délais relativement courts. Il s'agit donc plutôt chez ces malades d'un phénomène d'intolérance au médicament que d'une intoxication véritable, d'autant plus que le traitement, repris presque aussitôt chez deux de ces malades, n'a pas entraîné de nouveaux troubles.

Il faut noter que, malgré un état parfois sérieux, aucun de ces sujets n'a présenté de modifications de sa formule sanguine, si ce n'est, chez les deux derniers, un certain degré de leucocytose et chez l'un d'eux une éosinophilie sanguine à 19 %.

Nous avons eu personnellement l'occasion d'observer un cas analogue, grâce à l'obligeance de M. le docteur Jean TALLEZ, médecin des hôpitaux, médecin-chef du service de Médecine infantile de l'hôpital de Perpignan :

Il s'agit d'une enfant de quatre ans, hospitalisée le 18 août 1953 dans le service de médecine infantile pour des crises épileptiformes survenant depuis deux ans ; dans le service, elle présente, le 18 août, deux crises convulsives constituées essentiellement par des mouvements cloniques, avec perte des urines, sans morsure de langue. Les examens pratiqués : radiographie du crâne, fond d'œil, ponction lombaire ne montrent aucune anomalie ; les réactions sérologiques sont négatives.

La malade est adressée au service des Maladies infantiles à Montpellier (Professeur CHAPTAL), où l'on conclue à des troubles caractériels avec crises atypiques chez une comitiale, et l'on propose un traitement par glutaminol et calcibronat. Un deuxième séjour dans ce service, du 21 septembre au 22 octobre, en raison de la persistance des crises, aboutit à un traitement par la trimétadione, qui réduit considérablement le nombre des crises. Le 15 novembre 1953, l'enfant est ramenée dans le service du Dr TALLEZ en état de crise convulsive ; on institue un traitement par :

gardénal.	3 cgr/jour,
solantyl.	10 cgr/jour,
phénobarbital.	1 cgr. le soir.

Le 30 novembre, seize jours après l'institution du traitement, apparaît une éruption morbilliforme généralisée avec prédominance à la plante des pieds et à la paume des mains, indolente, non prurigineuse.

Le traitement est maintenu malgré l'éruption du fait de son efficacité ; l'état général est bon, il n'y a pas de température ; l'éruption se transforme progressivement en érythème circine et s'efface au bout d'un mois.

Il faut noter en premier lieu que cette malade n'avait jamais reçu de traitement anti-épileptique ; l'éruption est apparue après seize jours de traitement par gardénal, solantyl et phénobarbital. Ainsi se pose le problème du diagnostic causal d'une éruption chez une malade qui a reçu en même temps plusieurs médicaments ; dans le cas particulier, il nous est impossible de dire quel est le produit qui a déclenché l'éruption, chacun des trois pouvant en être responsable séparément. Les circonstances ne nous ont pas permis de pratiquer chez cette enfant des tests cutanés qui auraient pu nous faire déceler le produit en cause. Il faut noter également que l'éruption s'est effacée spontanément au bout d'un mois bien que l'on ait poursuivi le traitement.

Les manifestations muqueuses accompagnent le plus souvent les éruptions sous la forme d'un énanthème discret ou même d'une angine qui font errer le diagnostic.

KIMBALL (36), MERRITT (45), FORSTÉR (7), GRU-MYIT (25), GANDOLFI (29) ont décrit une manifestation particulière consistant en une hypertrophie des gencives ; KIMBALL (36), en 1941, l'a constatée chez 57 % d'une série d'enfants épileptiques traités par D.P.H. ; les troubles débutaient par une sensibilité particulière de la bouche, deux semaines après le

début du traitement, aboutissant ensuite à une hypertrophie des gencives ; la biopsie [KIMBALL et HORAN (36)] montrait une hyperplasie de la muqueuse et du tissu conjonctif, mais pas de signes d'inflammation.

PLICHET, HENRION et GIRAUD (49) ont décrit avec minutie un cas de gingivite au solantyl :

Paul B..., 12 ans, a reçu depuis treize mois progressivement deux puis trois comprimés de solantyl, associés à huit comprimés de sédoneurol ; en quelques heures, les gencives se gonflent et s'hypertrophient ; en vingt-quatre heures l'hyperplasie est telle qu'elle recouvre les dents et surtout les incisives et canines supérieures et inférieures, qui disparaissent presque entièrement sous le double bourrelet vestibulaire et lingual que forment les gencives tuméfiées ; les languettes inter-dentaires sont tendues, turgescents ; mais la muqueuse gingivale reste unie, lisse, ferme, sans aucune tendance au ramollissement, sans prendre à aucun moment le type fongueux et ecchymotique ; de fait, on ne note pas d'hémorragies ni de suffusions sanguines sous muqueuses ni d'érythème purpurique ; l'enfant ne souffre pas ; il ne présente ni signes généraux, ni température, ni asthénie.

D'après KIMBALL (36), l'hypertrophie gingivale aurait son origine dans une mauvaise hygiène buccale chez ces malades, et aussi dans un certain déficit en vitamine C ; c'est également l'avis de PLICHET, HENRION et GIRAUD (49) ; leur malade aurait vu ses lésions s'améliorer par une dose quotidienne de 300 milligrammes de vitamine C, répétée pendant trois jours ; ils pensent que le D.P.H.S. vient aggraver un état carenciel préexistant dû à l'épilepsie ; des expériences faites par DRAKE, GRUBER et HAURY (21) auraient montré chez le rat une augmentation de l'élimination urinaire de l'acide ascorbique, maximum au quatrième jour, par administration orale d'une dose unique de D.P.H. ; le taux de vitamine C dans les différents organes était diminué parallèlement. A l'encontre de ces faits, DOLTOLO et BENNET (18) n'ont pas retrouvé de carence en vitamine C

chez leurs malades porteurs de gingivite, et l'expérimentation chez l'animal effectuée par le Conseil de Pharmacie et de Chimie de l'Association Médicale Américaine (17) n'a pas mis en évidence la moindre influence de la drogue sur l'utilisation de l'acide ascorbique.

Ces données contradictoires ne permettent donc pas de poser une conclusion à ce problème.

Les manifestations sanguines.

MERRITT et PUTNAM (42), sur une série de 350 malades, n'avaient pas noté de troubles sanguins importants ; par la suite, cependant, MERRITT, PUTNAM (45), FETTERMAN (24), BONAFÈDE et NAUTHAN (11) établirent qu'il existait une éosinophilie, variant de 5 à 15 %, dans les toutes premières semaines du traitement et qui disparaissait durant ce traitement.

C'est ainsi que chez un malade de FENG YING-K'UN et Hsu YING-K'UEI (23) la formule révélait une éosinophilie à 17 % ; dans sa thèse, M^{me} FOUCAUD (26) note, dans les premières semaines du traitement, une augmentation du chiffre relatif des monocytes, une diminution de la viscosité sanguine et une éosinophilie légère chez quelques-uns de ses malades.

Mais, dans certains cas, les troubles sont plus accrus ; les malades de ROHRBACH (90) en font foi ; l'un d'eux présentait une hémocytopénie avec moelle riche et fit par la suite une rechute identique au cours d'un traitement par D.P.H. ; chez un autre, il observa une anémie grave avec granulopénie ; un seul cas de panmyélophtyisie mortelle a été rapporté par ROHRBACH (90) :

Il s'agit d'une femme de 48 ans, atteinte de schizophrénie paranoïaque avec crises d'épilepsie depuis 1941, traitées par gardénal. Depuis 1947 elle reçoit de la D.P.H. à la dose de 0,30 gr. par jour ; du 12 septembre au 12 octobre 1948, la dose est portée à 0,40 gr. (associée à des barbituriques). Le 11

octobre 1948, la température est élevée, on note une nécrose des muqueuses, une anémie avec granulopénie ; la malade est hospitalisée le 11 octobre 1948 ; elle présente une pâleur extrême, une nécrose des muqueuses, une température à 40°, pas d'adénopathies ; la formule sanguine montre 2.200.000 GR, 1.600 GB, avec 8 % de polynucléaires neutrophiles, une thrombocytopénie ; à la ponction sternale la moelle est désertique.

Au cours du traitement, chute des GB à 500 avec 2 % de poly. neut. Malgré le traitement (transfusions, pénicilline), la mort survient en quelques jours.

Voici une des très rares observations d'aplasie sanguine mortelle par D.P.H. ; de fait, c'est la seule que nous ayons relevée dans la littérature. BENHAMOU et ALBOU (65), dans leur article sur les accidents sanguins dus aux hydantoïnes, ne font pas état d'autres observations de ce genre ; elles sont donc exceptionnelles, et nous insisterons plus loin sur le moyen de les éviter.

II. — LA 3 MÉTHYL 5,5 PHÉNYL ÉTHYL HYDANTOÏNE

Parmi les dérivés de l'hydantoïne, la 3 méthyl 5,5 phényl éthyl hydantoïne (Sédantoïnal français, Mésantoïne des pays anglo-saxons) semble être celui qui *expose le plus à des accidents thérapeutiques* ; c'est aussi le plus employé du fait de son efficacité ; aussi importe-t-il de bien connaître les inconvénients que comporte son emploi.

Contrairement à la D.P.H., la M.P.E.H. ne donne pas de troubles nerveux, peu de signes digestifs et pas de gingivites.

Par contre, elle peut engendrer :

— soit des accidents mineurs :

asthénie,
amaigrissement,
éruptions,
adénopathies,
modifications sanguines mineures ;

— soit des accidents majeurs, toujours à forme sanguine, associés parfois à de sévères manifestations cutanées : érythrodermie bulleuse, purpura, et souvent précédés par elles.

Les accidents mineurs.

L'*asthénie* est un signe auquel OLMER et PAILLAS (89) attachent une grande valeur ; ils l'ont retrouvée

dans toutes leurs observations ; elle est toujours accentuée et tenace, se prolongeant plusieurs semaines ; il semble qu'elle soit le plus souvent le premier signe anormal précédant les autres manifestations ; à ce titre, elle paraît être un signe d'alarme dont il convient de tenir compte.

L'amaigrissement est également un signe général fréquent chez les sujets traités par le sédantoïnal, en dehors même de tout incident ou accident thérapeutique. Tout comme le signe précédent, il doit faire prévoir l'apparition de troubles plus graves.

Les manifestations cutanées.

Ce sont celles que nous avons déjà évoquées à propos de la D.P.H. ; mais elles revêtent plus fréquemment avec la M.P.E.H. un certain caractère de gravité ; elles peuvent survenir seules, ou précéder des troubles plus graves.

Ces éruptions sont plus fréquemment observées qu'avec la D.P.H. ; selon les auteurs leur fréquence est évaluée entre 5 et 15 % des cas traités par la M.P.E.H. [LOSCALZO (85), KOZOL (82), LENNOX (84), RUSKIN (91), DAVID (72)].

Ce sont le plus souvent des rashes morbilliformes ou scarlatiniformes qui ne s'accompagnent guère de modifications sanguines importantes en dehors d'une éosinophilie modérée ; nous n'en voulons pour preuve que cette observation de BENHAMOU et ALBOU (65) :

Malade européen, 33 ans, atteint de délire hallucinatoire ; reçoit, à partir du 9 mai 1952, du sédantoïnal (il n'avait encore reçu aucun traitement auparavant) :

0,30 gr. le premier jour,
0,40 gr. le deuxième jour,
0,50 gr. le troisième jour,
0,60 gr. les jours suivants.

Vers le onzième jour (20 mai), apparaît de la température, une angine rouge et une éruption généralisée, d'abord maculaire, puis le tégument en totalité est le siège d'une éruption uniforme lie de vin ; les muqueuses elles-mêmes sont atteintes, sèches, pourpres ; on note une dysphagie intense ; la température dure quatre à cinq jours, une desquamation par larges lambeaux survient les jours suivants et la guérison est complète.

Du point de vue hématologique, l'hémogramme était normal, en dehors d'une éosinophilie modérée (4 %) et la moelle était normale.

Ces éruptions sont le plus souvent analogues à celles que l'on observe par la D.P.H., elles sont aussi bénignes ; mais elles peuvent parfois revêtir le caractère dramatique de l'observation de RUSKIN (92) :

Enfant de 10 ans, épileptique depuis sa première année ; est traité entre 6 et 7 ans par D.P.H. et gardénal qui donnent des rashes, puis les années suivantes par bromure ; un traitement par sulfamides pour angines fait apparaître un rash morbilliforme.

Le 3 janvier 1948, on commence la mésantoïne à la dose de 0,30 gr. par jour ; le 14, se développe une éruption d'abord maculaire sans adécopathies, qui envahit tout le corps et atteint les muqueuses ; la mésantoïne est arrêtée ; les jours suivants la fièvre s'allume, l'éruption devient confluyente, papulo-vésiculeuse puis bulleuse, les 2/3 des téguments sont le siège d'énormes phlyctènes, comme une brûlure. Mort le dixième jour.

La couche leucocytaire a montré d'abord une leucocytose, puis, le quatrième jour, une granulopénie, puis une leucocytose.

L'intérêt de cette observation réside dans l'existence d'une sensibilité particulière de la peau aux médications chimiques ; il a suffi d'une dose minime de mésantoïne pour déclancher une éruption bulleuse mortelle.

D'autres fois on peut assister à des éruptions successives ; tel est le cas d'un de nos malades dont nous avons recueilli l'observation à la Clinique des maladies infectieuses, dans le service de notre maître, M. le professeur JANBON :

V... Jean-Claude (observ. 14.707) a vu sa première crise comitiale survenir le 26 mai 1953. Les examens pratiqués n'ayant rien montré d'anormal, on institue, le 5 juin 1953, un traitement par calcium et sédantoïnal ; dix-sept jours après, le 22 juin, apparaît un érythème morbilliforme qui motive l'hospitalisation.

Cette éruption se maintient pendant six jours, associée à une température à 39° ; le rhino-pharynx est très rouge, avec un signe de Koplick ; on note une injection conjonctivale bilatérale, pas de toux ; des adénopathies cervicales bilatérales.

Tous ces phénomènes s'amendent eux deux jours par une dose unique de cortisone de 150 mgr.

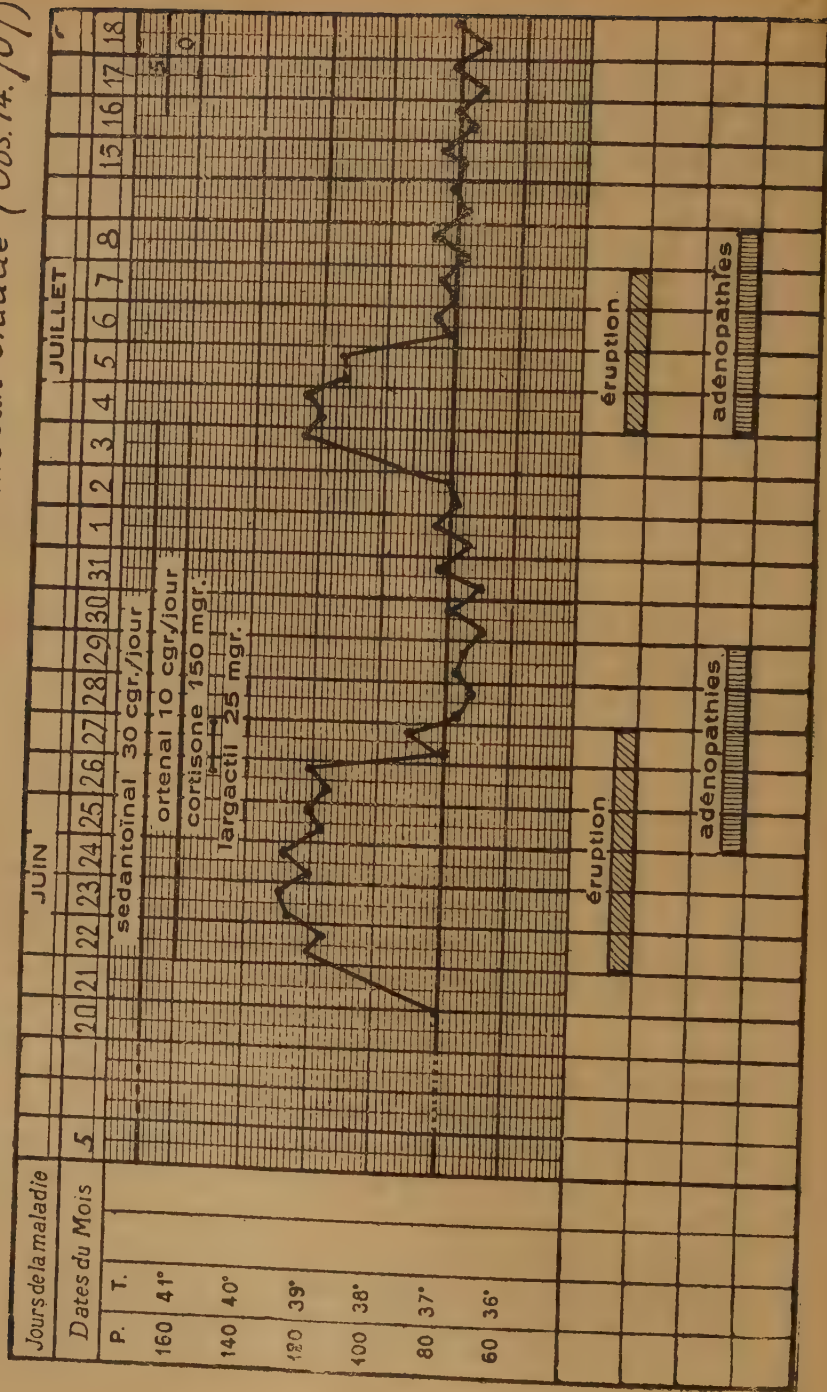
Un traitement complémentaire par orténal ayant été institué le 22 juin, jour d'entrée au service, on voit, le 4 juillet, survenir les mêmes phénomènes : température, éruption scarlatiniforme, adénopathies douloureuses ; ces signes s'amendent en deux jours par la suppression des deux médicaments ; ces derniers sont repris par la suite sans entraîner de nouveaux troubles.

Les examens pratiqués au cours de l'évolution de la maladie ont montré une éosinophilie aux environs de 5 % (maximum 11 % le 3 juillet). Un myélogramme, en date du 25 juin, révèle une densité subnormale de la moelle, avec une composition cellulaire bouleversée, une éosinophilie modérée à 5 %, une plasmocytose discrète, une lymphocytose à 12 (Professeur agrégé BERTRAND). Une ponction-biopsie du foie n'avait rien montré d'anormal.

Ce malade offre une physionomie très particulière en ce sens qu'il semble avoir réagi successivement au sédantoïnal et à l'orténal ; en effet, il a présenté, au bout de dix-sept jours de sédantoïnal, une éruption fébrile, avec adénopathies, phénomènes qui se sont amendés par une dose unique de 150 mgr. de cortisone ; un traitement par orténal institué au cours de cette première réaction a abouti, au bout de douze jours, à une reprise des mêmes symptômes, qui ont cédé à l'arrêt des deux médications. On peut donc admettre, d'après la chronologie des faits, que la première réaction est due au seul sédantoïnal, alors que la seconde a eu pour cause l'association sédantoïnal-orténal, ce dernier ayant agi par sa toxicité

Salle PASTEUR

V... Jean-Claude (Obs. 14.707)



propre et en resensibilisant l'organisme à la première substance. Il n'est pas interdit de croire également que les deux poussées successives ne sont que l'expression d'une même réaction médicamenteuse momentanément supprimée par le traitement cortisoné.

Les examens sanguins pratiqués n'ont pas montré de perturbations importantes des éléments : pas d'anémie en particulier ; l'éosinophilie est de constatation banale. La moelle était normale, sans signes nets d'hypoplasie, montrant seulement un certain degré d'irritation médullaire.

Bien que ces éruptions ne s'accompagnent pas généralement de modifications sanguines, elles n'en ont pas moins une signification importante : elles traduisent un état d'intolérance à la drogue et engagent à la prudence dans la conduite du traitement ; elles paraissent dépendre beaucoup plus de la sensibilité du malade que du médicament ; leur fréquence semble moindre lorsque l'on commence le traitement à doses faibles, augmentées progressivement ; dans beaucoup d'observations d'hémopathies graves que nous exposerons plus loin on note déjà dans les antécédents des éruptions plus ou moins graves.

HUNTER et JENKINS (79) signalent pour la première fois, en 1951, chez six malades traités pour épilepsie essentielle par la mésantoïne, une pigmentation cutanée brune sur les endroits exposés au soleil. L'exploration de la fonction surrénale ne montre rien d'anormal et aucun diagnostic ne peut être porté jusqu'au jour où, après avoir cessé le traitement par la mésantoïne, ces malades voient cette pigmentation diminuer et disparaître. Ces auteurs attirent l'attention sur de tels troubles qui n'avaient pas été décrits jusqu'ici, et qui pourraient, d'après eux, être précurseurs de troubles plus graves.

Les adénopathies.

De tous les dérivés hydatoïniques utilisés actuellement, la M.P.E.II. paraît seule susceptible de donner des accidents ganglionnaires ; la fréquence de ces manifestations est difficile à apprécier de façon exacte : FETTERMAN et VICTOROFF (74) les ont vues survenir trois fois sur une série de 100 malades ; GARVIN (76), sur une série de 235 malades, estime à 8 % la fréquence des adénopathies avec érythème fébrile et à 3 % la fréquence des formes où, aux signes précédents, s'ajoutent des manifestations sanguines ; CHIARI (70) a vu survenir des modifications ganglionnaires chez deux malades sur 55 ; pour OLMER et PAILLAS (89) leur fréquence est d'environ 2 % ; comme ils le font d'ailleurs remarquer, il est possible que ces dernières statistiques ne tiennent compte que d'adénopathies cliniquement évidentes et qu'une recherche systématique, chez les malades traités, de réactions plus discrètes révèle une plus grande fréquence. Un malade que nous avons observé à la Clinique des maladies infectieuses illustre cette remarque :

G... André, 19 ans, cultivateur, est adressé à la Clinique des maladies infectieuses le 13 janvier 1954, avec le diagnostic de comitialité à type Grand Mal, pour bilan et recherche étiologique. Les examens pratiqués dans le service permettent de conclure à une épilepsie de type sous-cortical avec prédominance droite.

Le 20 janvier, on institue le traitement suivant :

gardénal : 0,05 gr. matin et soir,
sédantoïnal : 0,10 gr. à midi.

(Ce malade avait déjà pris auparavant du gardénal et de la mélantoïne).

Le 26 janvier on découvre, du côté gauche, deux ganglions axillaire et inguinal, de la taille de deux olives ; la température est à 38° le matin, 38°7 le soir ; le malade est asthénique, somnolent et garde le lit.

Le lendemain, six jours après le début du traitement, apparaît un érythème morbilliforme prédominant sur le tronc ; on trouve des ganglions à droite, la rate est percutable et palpable, le foie légèrement augmenté de volume ; l'examen du rhino-pharynx montre une rougeur diffuse. On arrête le sédantoïnal.

Une formule sanguine en date du 26 janvier montre : 4.940.000 GR, 6.400 GB, avec 73 poly. neutr., 2 éosinoph., 18 lymph., 7 monoc. Le lendemain, on trouve 16.800 GB, avec 6 éosinophiles et un plasmocyte ; il y a 120.000 plaquettes par mm³ de sang.

Un médullogramme sternal montre, le 28 janvier, une légère éosinophilie à 4 % environ, une discrète plasmocytose et quelques amas histiocytaires (Professeur agrégé BERTRAND).

Le 27 janvier, on a prélevé le ganglion inguinal gauche ; les empreintes montrent une nette réaction histiocyttaire éparse et en amas représentant à peu près le 1/5 des éléments. Les coupes révèlent une adénite subaiguë, caractérisée par un catarrhe très intense des sinus et des collecteurs lymphatiques ; la réaction réticulaire est très importante, avec hypertrophie de certaines de ces cellules, n'ayant jamais un caractère monstrueux (Professeur agrégé BERTRAND).

L'érythème, morbilliforme au début, va devenir confluent, puis scarlatiniforme typique ; en quelques jours tous les signes vont s'amender.

Le sédantoïnal est repris le 4 février, il est très bien supporté.

A la sortie, le 12 février, le malade est apyrétique, l'état général est excellent, les adénopathies ont involué totalement.

Ainsi chez ce malade une recherche systématique a permis de découvrir des adénopathies discrètes qui ont précédé d'un jour l'apparition d'une éruption six jours après le début du traitement. L'intervalle séparant le début de l'administration du médicament et la date d'apparition des manifestations ganglionnaires est assez variable suivant les auteurs, souvent bref : huit jours [BEST et PAUL (68)], trois semaines [CHIARI (70)], vingt jours à un mois [OLMER et PAILLAS, (89)] ; il peut, dans d'autres cas, être prolongé : trois mois dans les observations de RORNBACH (90), six à huit mois dans celles de FETTERMAN (74), de même dans une observation d'OLMER et PAILLAS

(89), où la première poussée ganglionnaire n'apparut qu'après deux séries thérapeutiques, la première de trois mois, la seconde de quatre mois, séparées par un intervalle de deux mois.

La dose administrée ne semble pas un facteur déterminant ; il s'agit le plus souvent de malades prenant trois à quatre comprimés par jour, parfois moins (notre malade ne prenait qu'un comprimé).

Cliniquement, ces adénopathies se manifestent en général au début dans les régions cervicales et sous-angulo-maxillaires ; chez notre malade, il existait au début deux ganglions axillaire et inguinal à gauche ; elles peuvent se localiser dans ces régions ou se généraliser plus ou moins complètement aux différents territoires ganglionnaires, prédominant cependant dans les régions primitivement atteintes [OLMER, ROGER, MURATORE, M^{lle} BADIER (89)] ; la poussée ganglionnaire est très rapide, parfois sujette à des poussées fluxionnaires ; les ganglions peuvent acquérir un volume considérable, déformant largement les régions intéressées, au point d'avoir fait envisager le diagnostic de néoplasie ; la palpation met en évidence des ganglions isolés ou agminés, mais en général dissociables, assez mobiles, sauf lorsqu'ils sont bloqués par leur volume ; les téguments sont intacts ; ces adénopathies sont souvent douloureuses spontanément et à la palpation ; leur évolution est la même dans tous les cas ; après arrêt de la médication, elles régressent, mais de façon assez lente : dans l'observation I d'OLMER (89) il a fallu deux mois pour qu'elles disparaissent presque complètement, mais dix-huit mois après existaient encore deux ganglions cervicaux ; chez notre malade, la régression se fit en quinze jours.

Une reprise immédiate de la M.P.E.H. après régression des adénopathies entraîne leur réapparition rapide [BEST et PAUL (68), CHIARI (70)] ; notre malade, par contre, a pu reprendre le traitement

sans voir survenir de nouvelles poussées. Ce même malade présentait une hépato-splénomégalie, mais la ponction-biopsie du foie ne montrait rien d'anormal. RORHBACH (90) seul mentionne l'existence d'une splénomégalie.

Ces manifestations ganglionnaires sont souvent associées à d'autres signes : exanthèmes morbilliformes ou scarlatiniformes [FETTERMAN (74), GARVIN (76), CHIARI (70), BEST (68)], rash urticarien [OLMER (89), œdème de Quincke (*ibid.*)] ; l'angine accompagne toujours l'exanthème ; OLMER (89) et CHIARI (70) ont signalé des signes bronchitiques qui dépendraient de la localisation de l'énanthème à la muqueuse respiratoire.

La température existe dans tous les cas relevés dans la littérature : élévation thermique pouvant atteindre 39 ou 40° en vingt-quatre heures ; puis elle persiste à un degré variable pendant quelques jours ; son apparition accompagne en général les manifestations cutanées.

L'asthénie et l'amaigrissement, comme nous l'avons déjà remarqué, sont le premier signe anormal précédant les autres manifestations ; quant aux grands accidents sanguins, ils accompagnent exceptionnellement les manifestations ganglionnaires, d'après GARVIN (76), chez 3 % des malades traités.

Du point de vue histologique, les données fournies par la biopsie ou par la ponction ganglionnaire sont assez voisines, que l'on se reporte aux observations d'OLMER et PAILLAS (89) ou à celles de CHIARI (70) ; d'après les premiers, la structure ganglionnaire est très remaniée, parfois méconnaissable, du fait de l'hyperplasie accentuée portant à la fois sur les cellules réticulaires et sur les éléments libres, et de la présence d'éléments inhabituels : polynucléaires éosinophiles et plasmocytes ; les cellules réticulaires sont hypertrophiées avec un gros noyau, les mitoses sont

fréquentes ; les cellules peuvent se présenter sous des aspects dégénératifs aboutissant au maximum à des îlots de nécrose [CHIARI (70)] ; il faut rattacher à l'hyperplasie réticulaire la turgescence du revêtement endothélial des vaisseaux ; le réticulum est épaissi, mais sans transformation collagène [OLMER (88)]. Ces constatations sont en accord avec celles faites par M. le professeur agrégé BERTRAND, sur un ganglion prélevé chez notre malade.

Du point de vue pathogénique on peut dès l'abord éliminer la nature toxique des accidents médicamenteux étudiés, l'indifférence de la dose administrée en temps que facteur déterminant, l'apparition souvent précoce de ces accidents, ne permettant pas de retenir cette interprétation ; les caractères cliniques et histologiques plaident en faveur d'un processus allergique : cliniquement, l'existence de température, d'exanthème, de prurit, d'asthénie, de myalgies parfois, évoque très fortement le tableau de la maladie sérique ; or, dans cette affection, on rencontre souvent des fluxions ganglionnaires [OLMER, MURATORE (88)] ; les modifications hématologiques parfois rencontrées sont également voisines de celles de la maladie sérique : tendance à l'inversion du rapport polynucléaires/mononucléaires, éosinophilie ; la plasmocytose même peut être rencontrée dans cette affection, plasmocytose sanguine qui, lorsqu'elle existe, est d'autant plus marquée que les adénomégalies sont plus volumineuses [J. BERNARD (67)], plasmocytose médullaire parfois pouvant aller jusqu'à 18 % [MARKOFF (67)].

L'histologie fournit également des arguments à cette opinion, d'une part du fait de l'existence d'une congestion et des zones d'œdème péri-vasculaire, d'autre part du fait de l'hyperplasie réticulaire, fréquent témoin en pathologie générale d'un état allergique, « le tissu réticulaire étant le substratum de la mémoire tissulaire » (OLMER, PAILLAS).

Nous admettons donc la nature allergique des accidents décrits ; c'est expliquer leur relative rareté, leur apparition dépendant, comme pour tous les accidents de ce genre, d'une idiosyncrasie du malade ; c'est expliquer la possibilité d'une reprise progressive du médicament, ce mode d'administration représentant un mode de désensibilisation spécifique.

Les modifications sanguines mineures.

Déjà évoquées à propos des accidents cutanés et ganglionnaires, elles consistent surtout en une éosinophilie qui est cependant loin d'être constante ; habituellement, le nombre de globules rouges reste normal ou est très légèrement diminué, le nombre global des globules blancs n'est pas modifié ; la formule peut inconstamment montrer une tendance à l'inversion du rapport polynucléaires/mononucléaires ; la crase sanguine n'est habituellement pas modifiée ; la moelle ne montre pas d'anomalies notables.

Les accidents sanguins majeurs.

Ils surviennent lorsqu'on n'a pas décelé les modifications sanguines mineures ou qu'on n'en a pas tenu compte. C'est le plus souvent chez des malades traités depuis longtemps sans troubles apparents et qui ne se soumettent pas à une surveillance régulière que peuvent apparaître les symptômes les plus graves de l'agranulocytose : fièvre, asthénie profonde, angine nécrotique, hémorragies. A ce moment, l'examen du sang et de la moelle osseuse permet d'ordinaire de mesurer la gravité du pronostic. Tous les degrés peuvent s'observer dans la gravité de l'atteinte sanguine, depuis l'anémie plastique curable à l'anémie aplastique incurable. Nous citerons ici quelques observations :

Observation de la Clinique des maladies infectieuses (Professeur JANBON).

Ch... Annie (observ. 12.706), âgée de 25 ans, est hospitalisée à la Clinique des maladies infectieuses le 18 février 1951, pour un syndrome anémique fébrile.

Depuis 1945 elle présente des crises comitiales survenant très régulièrement à l'occasion de chaque période menstruelle ; le gardénal est resté sans effet sur cette épilepsie cataméniale ; en 1950, un enregistrement E.E.G. permet de préciser son point de départ, situé dans la région temporale gauche ; un traitement par l'hydantoïne est alors prescrit sous forme de sédantoïnal à la dose de 0,40 gr. par jour ; lorsque la malade est hospitalisée, elle est donc soumise à ce traitement depuis un an environ ; chaque période menstruelle voit cependant réapparaître de nouvelles crises.

Depuis six mois s'est installé un état d'asthénie progressive, et l'entourage de la malade constate, un mois avant son entrée, l'apparition d'une pâleur tégumentaire d'abord modérée, de plus en plus nette par la suite, en même temps que l'asthénie s'affirmait. Le 17 février, devant une température à 40° persistant depuis quatre jours, on pratique un hémogramme qui montre :

G.R. 1.300.000,
G.B. 2.000, dont
25 % de poly. neutro.,
1 % de poly. éosino.,
60 % de lymphocytes,
14 % de monocytes ;
Hémoglobine 50 %.

Dès l'entrée à la Clinique Pasteur, le diagnostic de myélose aplasique est évoqué : la température est à 37°8 ; la malade est très pâle et ses muqueuses sont véritablement « lavées » ; des bourdonnements d'oreilles, une dyspnée d'effort s'associent à l'état d'asthénie extrême ; l'examen somatique ne révèle aucune hypertrophie viscérale : foie et rate sont de volume normal, il n'y a pas d'adénomégalias ; il convient seulement de noter un *syndrome hémorragique* d'ailleurs discret exprimé par un suintement hémorragique des gencives et quelques suffusions papillaires ; la malade est par ailleurs réglée. Il n'y a pas d'angine ; l'auscultation cardiaque révèle un léger souffle anémique ; tension artérielle : 10-6. Un fait est à signaler : les règles actuelles n'ont pas été accompagnées de crise comitiale.

Un hémogramme réalisé d'urgence montre :

G.R. 1.500.000,

G.B. 2.000, dont

16 % de poly. neutrophiles,

82 % de lymphocytes,

2 % de monocytes ;

Plaquettes 50.000.

L'anémie n'est donc pas isolée et s'accompagne d'une neutropénie et d'une thrombopénie. L'examen de la moelle osseuse confirme le diagnostic de myélose aplasique : l'étalement est absolument désertique (1 à 2 éléments par champ) ; la composition est bouleversée (53 % de lymphocytes) ; on trouve 1 à 2 mégacaryoblastes non plaquetto-gènes ; les plaquettes elles-mêmes sont rares (Professeur agrégé BERTRAND). Il s'agit indiscutablement d'une aplasie médullaire globale intéressant les trois lignées : érythrocytaire, granuleuse et plaquettaire ; son origine toxique est évidemment soupçonnée et, en l'absence d'autre cause, l'action nocive du sédantoinal est évoquée ; l'administration de ce médicament est interrompue.

L'évolution de cette aplasie médullaire a été émaillée de quelques incidents que nous schématiserons très brièvement et qui s'expliquent en grande partie par la régénération dissociale des diverses lignées médullaires.

Très vite en effet après l'arrêt du toxique s'est installée une normoblastose réactionnelle ; la lignée granuleuse a regénéré en quelques semaines ; par contre, le taux des plaquettes est resté très bas pendant deux à trois mois, non seulement dans le sang, mais aussi dans la moelle, où les mégacaryocytes et les mégacaryoblastes demeuraient très rares. Malgré la normoblastose, l'anémie a persisté longtemps ; elle s'expliquait facilement par l'accentuation des hémorragies génitales qui sont devenues rapidement abondantes, contenant des caillots, et symptomatiques d'une grossesse ignorée de la malade ; peut-être même peut-on faire intervenir la thrombopénie à l'origine de l'avortement ; ce dernier entretenait alors un état d'anémie par spoliation sanguine gênant la régénération. Une telle intrication de phénomènes explique donc l'évolution particulièrement traînante des accidents sanguins malgré l'arrêt du toxique et malgré les transfusions de substitution ; l'aplasie médullaire a persisté dissociée, n'intéressant que la lignée plaquettaire, et c'est précisément la plaquettopénie, le syndrome hémorragique important, surtout dans la sphère génitale, qui a entraîné cette lenteur de la régénération sanguine.

Le 18 avril 1951, deux mois exactement après son entrée, la malade quitte la Clinique Pasteur, pratiquement guérie ; à ce moment-là les examens de sang et de moelle montrent les résultats suivants :

1° *Sang* :

G.R. 3.320.000,
G.B. 4.000, dont
40 % de poly. neutrophiles,
50 % de lymphocytes,
5 % de monocytes ;
Plaquettes 96.000.

2° *Moelle* : la densité cellulaire est normale ; il existe une érythroblastose réactionnelle (30 %), une myélocytose élevée (50 %) et une réaction histiomonocytaire ; les mégacaryocytes sont cependant encore rares.

Quinze jours auparavant, la malade avait eu des règles normales, pendant lesquelles était survenue une crise d'épilepsie ; ce fait constitue, à notre avis, un indice formel de guérison de la myélose aplasique. Un traitement anti-épileptique à base de phénacétylurée a été substitué à la médication hydantoïnique.

*Observation BLOOM, LYNCH et BRICK (69). Panmyé-
loptysie par mésantoïne. Guérison :*

Femme de 34 ans, épileptique depuis l'enfance, traitée par de nombreux médicaments dont le gardénal et la D.P.H.

En 1946, D.P.H. à 0,40 gr. par jour ; en octobre 1946, l'examen sanguin est normal ; au mois de février 1947, on institue la mésantoïne à la dose de 0,30 gr. par jour ; l'épilepsie est améliorée ; surveillance hématologique tous les deux mois.

Le 17 octobre, apparition de céphalées et de gingivorragies ; le 27 octobre, le purpura s'est généralisé ; on arrête la mésantoïne ; la formule sanguine montre 260.000 G.R., 700 G.B., avec 24 poly., 70.000 plaquettes, pas de réticulocytes ; la ponction sternale montre une moelle désertique : sur deux lames, un seul normoblaste, de très rares myélocytes et polynucléaires, de rares cellules réticulaires ; ni mégacaryocytes ni plaquettes.

On traite par des transfusions abondantes, des antibiotiques, des nucléotides de pentose, la vitamine B6, l'acide folique et les extraits hépatiques. Les semaines suivantes, les hémorragies se généralisent, un abcès du rectum apparaît, l'état est très grave ; le chiffre des G.R. augmente un peu, mais celui

des G.B. est toujours très bas (1.000 à 2.000 avec 0 à 10 poly-neutro). Ce n'est que le trente-quatrième jour que se dessine une amélioration clinique et hématologique.

A la sortie, en janvier, la formule montre : 2.900.000 G.R., 4.100 G.B., avec 5 % de poly. neutro, 150.000 plaquettes.

Cette malade avait reçu pendant des années de nombreux médicaments et, pendant deux ans, de la D.P.H., avant de recevoir pendant huit mois de la mésantoïne. L'action nocive de celle-ci a probablement été préparée par les chimiothérapies antérieures ; l'observation montre en outre qu'en dépit d'un état clinique très grave et d'une aplasie médullaire totale et durable, on peut, par un traitement énergique et persévérant, obtenir la guérison. Mais, dans d'autres cas, les accidents constatés sont au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Observation RORIBACH (90). Panmyélophtysie par mésantoïne. Mort :

Enfant de 13 ans, épileptique depuis l'âge de cinq ans ; après trois mois de traitement par hydantal à la dose de 0,20 gr. par jour, apparaissent une entérite, des adénopathies généralisées et une grosse rate. Il est hospitalisé une première fois ; il présente une anémie grave avec leucopénie et thrombopénie modérée qui est améliorée par le traitement.

On reprend l'hydantal à la dose de 0,10 puis 0,20 gr. par jour ; au bout de deux mois, apparition d'un exanthème, prélude d'un tableau dramatique d'aleucie hémorragique : hémorragies multiples, lésions nécrotiques de la gorge, anémie, forte granulopénie ; moelle très pauvre, avec rares normoblastes et éléments myélocytaires ; évolution mortelle en quelques jours.

Dans cette observation, la reprise pourtant prudente du médicament, après une première série d'accidents, loin de désensibiliser le malade, a été à l'origine de troubles mortels.

Ces accidents ne sont pas l'exception, et de nombreux auteurs les ont signalés [DAVIS, FISH, TISHER (73)] : pancytopénie par mésantoïne, guérison ; [BENHAMOU, ALBOU (65)] : aplasie myélosanguine mortelle par sédantoïne, aplasie sanguine mortelle par sédantoïne ; [HARRISSON, JOHNSON, AYER (77)] : pancytopénie mortelle par tridione et mésantoïne.

BENHAMOU et ALBOU (65) font état de longues séries de traitements qui se sont déroulées sans accidents graves et avec un petit nombre d'accidents éruptifs et hématologiques :

SUBIRANA et OLLER-DARELLA.	25 cas
DEUTSCH et coll.	33 cas
BERCEL et coll.	80 cas
DAVIS et coll.	20 cas
DE JONG.	60 cas
PERLSTEIN et ANDELMAN.	75 cas
BUTTER.	23 cas

Par contre, d'autres séries sont moins heureuses : AIRD (62), sur 75 cas, a observé une anémie aplastique mortelle. ABBOTT et SCHWAB (61) admettent que dans un 1/3 des cas de traitement par mésantoïne (ou tridione) surviennent des modifications sanguines reversibles, anémie ou granulopénie, accompagnées ou non d'éruptions ou d'adénopathies et, dans un cas sur 100, des accidents graves.

Du point de vue pathogénique : il est difficile de dire pourquoi certains malades font des accidents graves d'anémie aplastique alors que la plupart tolèrent parfaitement ces produits. Lorsqu'on analyse les faits publiés on note des faits très disparates :

— *dans certains cas la tolérance est considérable* ; de nombreux malades sont traités pendant des années sans le moindre incident ; bien plus, plusieurs tentatives de suicide par absorption de doses massives d'hydantoïne ont été publiées sans effets sérieux ; les

observations de ARING et ROSEBAUM (2), KOZOL, CATAN, FRUMUSAN, ATTAL (14), NAUTH-NISIR (87) n'ont montré aucune atteinte sanguine, malgré des doses allant jusqu'à 25 grammes.

— *dans d'autres cas, au contraire, la sensibilité aux hydantoïnes est extrême*, telles sont les observations de KOZOL (82), BAILEY, WORDEN (63), de RUSKIN (92), où les accidents graves surviennent après quelques jours de traitement seulement.

— *dans la plupart des observations, les accidents apparaissent après plusieurs mois de traitement*, avec des doses de 0,20 à 0,40 gr. ; il semble que dans ces cas le malade se sensibilise peu à peu aux produits ; certes, dans cette sensibilité, deux facteurs entrent en cause :

- le produit utilisé,
- le terrain.

a) *Le produit utilisé* joue un rôle certain ; la mésantoïne est incontestablement plus agressive que la D.P.H. ; tel malade qui a supporté dix ans la D.P.H. fait immédiatement des accidents dès qu'on lui donne de la mésantoïne [ROHRBACH (90)] ; tel autre a supporté pendant des années gardénal et D.P.H. et fait, après quelques mois de traitement par la mésantoïne, une panmyélophtysie [BLOOM et LYNCH (69)].

La dose du produit a un rôle secondaire ; si, dans quelques observations, on peut incriminer un surdosage (obs. ROHRBACH (90) : mésantoïne à 1,10 gr./jour ; obs. BEST et PAUL (68) : 0,30 gr. de trois hydantoïnes différentes/jour pendant un mois), en fait les doses sont restées habituellement modérées : 0,20 à 0,30 gr./jour.

b) *Le rôle du terrain est donc prépondérant*, et tous les auteurs sont d'accord sur ce point ; dans beaucoup d'observations on note une sensibilité marquée des sujets aux chimiothérapies antérieures :

urticaire et œdèmes de Quincke ; dans d'autres cas, l'intolérance s'est marquée pour les hydantoïnes dès le début du traitement, par des éruptions, des angines ou des adénopathies.

Notre maître, le professeur JANBON, dans la thèse de Nicole GALLAND, en 1951, a essayé d'analyser les différents facteurs à l'origine des accidents sanguins. Il admet l'existence d'un centre hémoformateur situé dans le diencéphale ; une observation de MM. EUZIÈRE, LAFONT, SALVAING et LÉVY (78), dans laquelle une véritable panmyélophtysie irréversible est apparue au décours d'un traitement par électrochoc, une autre de MM. EUZIÈRE, PAGÈS, LAFONT, MIROUZE et SALVAING, concernant une aplasie médullaire terminale au cours d'une anorexie mentale, permettent d'émettre cette hypothèse. L'action de l'hydantoïne sur le diencéphale et le retentissement de ce dernier sur la moelle osseuse étant admis, il est possible d'interpréter les accidents sanguins :

— *soit par une origine myélotoxique* des accidents ; c'est sans doute l'explication la plus simple ; un certain nombre de corps tels que les arsenicaux, le benzol, les sulfamides peuvent déclencher des aplasies médullaires par intoxication élective du tissu myéloïde ; le professeur JANBON et ses collaborateurs ont même montré la fixation des sulfamides sur ce tissu.

— *soit par une origine centrale* des accidents ; l'action sédatrice de l'hydantoïne sur les centres nerveux s'étendrait aux centres hémoformateurs et se traduirait par une inhibition d'où résulterait un dysfonctionnement médullaire.

Pourquoi alors ces accidents ne surviennent-ils que chez un nombre restreint d'individus ? Ce peut être par le fait que des traitements antérieurs également nocifs ont fragilisé le malade ; c'est le cas dans quelques observations ; d'autres fois les hydantoïnes ont été associées aux barbituriques également nocifs.

Dans le cas particulier de notre malade, il semble que la grossesse ait été un facteur déterminant ; l'état gravidique ayant bouleversé le terrain humoral de la malade et modifié son allergie.

Quoi qu'il en soit, dans la plupart des cas, « la cause profonde de cette intolérance échappe complètement, et il est impossible, pour les hydantoïnes comme pour le stovarsol ou comme pour le chloramphénicol, de dire pourquoi un petit nombre de sujets seulement font des accidents graves » [BENHAMOU et ALBOU (65)].

III. — LA 5,5 DIMÉTHYL 2,4 DITHIO HYDANTOÏNE

La 5,5 diméthyl 2,4 dithio hydantoïne est commercialisée en France par le laboratoire Carrion sous le nom de « Thiomédan » ; elle est employée chez les épileptiques en complément au traitement par les barbituriques, et son usage semble moins répandu que celui des deux produits précédents, le solantyl et le sédantoïnal. Elle n'en est pas moins responsable d'un certain nombre d'accidents d'intolérance ; outre des manifestations nerveuses : augmentation du nombre des crises, et des incidents digestifs : nausées avec vomissements ou diarrhée, on peut observer des dermatoses graves.

D'après ROYER, BROUSSELE, M^{me} THIÉBAUX et MOUGEOLLE (99), « il s'agit généralement d'un érythème polymorphe, apparaissant de dix à vingt jours après l'institution du traitement par la D.M.D.T.H., débutant le plus souvent à la face ou au cou, s'accompagnant ou non d'adénopathies, et s'étendant rapidement aux membres supérieurs, puis inférieurs, enfin au thorax et à l'abdomen ; les muqueuses ne sont jamais indemnes : lèvres boursoufflées et érodées, muqueuses jugales et nasales enflammées, pharyngite, conjonctivite avec sécrétion muco-purulente et œdème des paupières.

L'hyperthermie, souvent précoce, est élevée (41°) ; les mictions sont douloureuses et les urines sont rares et albumineuses.

Après un traitement par la pénicilline à hautes doses, l'épisode fébrile guérit en six à huit jours, mais les stigmates cutanés sont très longs à disparaître ; les anti-allergiques n'exercent aucune action prophylactique ou curative ; plus les signes d'intolérance apparaissent tardivement, plus ils sont graves ».

Sur dix malades traités, quatre ont présenté un érythème polymorphe avec hyperthermie, oligurie et albuminurie, un a vu s'aggraver brutalement ses tendances convulsives, un a présenté des vomissements incoercibles, une enfin de la diarrhée profuse avec fièvre ; le traitement n'a pas été continué chez les trois autres malades.

Ces accidents ne diffèrent pas essentiellement de ceux que nous avons déjà décrits à propos des autres dérivés, si ce n'est par une légère note rénale et un caractère plus volontiers infectieux.

Par contre, le fait que la D.M.D.T.H. comporte dans sa formule deux fois le groupement S-C-N devait logiquement lui conférer des propriétés hypothyroïdiennes ; effectivement, GUINET et BERGER (96) ont rapporté quatre observations de goîtres avec hypothyroïdie ; nous en reproduisons une :

M... C..., 25 ans, consulte, le 19 janvier 1951, pour un goitre d'installation récente ; l'histoire clinique est la suivante :

1^o Comitialité ancienne connue et traitée depuis l'âge de 13 ans ; depuis le 15 août jusqu'à maintenant le malade a pris régulièrement un comprimé de D.M.D.T.H. à 0,20 gr. ; la quantité de médicament absorbée peut être évaluée à 140 comprimés ; on lui aurait conseillé de prendre en même temps de la thyroxine, mais le sujet n'a utilisé que 30 comprimés au 1/2 mgr. répartis en trois périodes de dix jours, en août, septembre et octobre.

2^o Dans le courant novembre et décembre, s'est installé rapidement un goitre volumineux, mesurant actuellement 47 cm. de tour de cou, diffus, bilatéral, mou et vasculaire.

L'habitus du sujet est celui d'un hypothyroïdien, avec un faciès bouffi, blafard ; les extrémités sont froides et moites ; la voix est rauque et assourdie, ne permettant pas au sujet

de remplir ses occupations professionnelles de chanteur ; pas de modifications des phanères ; le pouls est à 65 ; le poids est de 73 kilos.

Le métabolisme de base est diminué de 24 %, le cholestérol est à 3,25 gr.

Devant ce tableau clinique, on arrête la D.M.D.T.H. et on donne 1/2 mgr. de thyroxine quotidien ; à partir de ce moment le sujet est revu régulièrement chaque semaine.

Le 2 mars, le bilan est le suivant : au bout d'un mois de ce traitement, amélioration fonctionnelle importante, permettant au sujet de reprendre ses occupations ; disparition de la bouffissure, avec chute de poids de 8 kgr. ; le pouls est à 80 ; le goitre a diminué de volume et le tour de cou de 6,5 cm. ; le M.B. est diminué de 21 % (après quatre jours d'interruption de la thyroxine), le cholestérol est à 2,90 gr.

Le 17 avril, nouvelle hospitalisation : poids stabilisé à 65 kilos, pouls normal, tour de cou 39 cm., avec une thyroïde où s'individualise un nodule résiduel bien délimité ; M.B. augmenté de 21 % ; le malade n'a pris aucune médication thyroïdienne depuis le 9 avril (mesure faite le 21 avril) ; cholestérol : 2,10 gr.

Les quatre observations rapportées par GUINET et BERGER sont identiques, et l'on peut facilement dégager les caractères généraux des goitres provoqués par la D.M.D.T.H.

Le goitre était chaque fois très diffus, très volumineux, et chez deux malades, d'un caractère nettement vasculaire ; au moment de l'examen, l'évolution allait de deux à six mois.

Les signes d'insuffisance thyroïdienne étaient eux aussi évidents : face bouffie et blafarde, téguments infiltrés, modifications vocales, constipation, bradycardie, friilosité et somnolence ; le chiffre de MB donnait des diminutions respectives de 24, 10,6, 20 et 24 %.

L'évolution après suppression du toxique et mise à la thyroxine a pu être suivie de près dans un cas : le goitre a fondu très vite, ne laissant qu'un nodule résiduel, le tour de cou ayant diminué de

8 cm. ; les signes d'insuffisance thyroïdienne cédèrent vite, mais le retour du MB à la normale demanda deux mois et demi ; chez un autre malade, mêmes modifications en trois semaines ; BAUDOUIN et THUILLIER (94), dans un rapport clinique à la Société de Neurologie, portant sur 120 malades traités par la D.M.D.T.H., ont signalé deux fois l'apparition de goîtres avec chute du MB.

LINQUÊTRE, GOUDEMAN et MARTIN (98), de Lille, ont publié une observation analogue à celles de GUINET et BERGER.

Anatomiquement ces derniers ont obtenu chez le rat soumis à l'administration du produit, non seulement l'hypertrophie pondérale importante qu'avaient déjà signalée CHEYMOL et LAVEDAN (95) dans leurs essais expérimentaux, mais aussi une réaction parenchymateuse des plus caractéristiques ; l'exploration au radio-iode a permis à ces auteurs de définir la D.M.D.T.H. comme un anti-thyroïdien authentique, c'est-à-dire un corps qui s'oppose à la sécrétion d'hormone thyroïdienne et entraîne une libération excessive d'hormone thyroïdienne : tandis que les mesures de fixation locale donnent des chiffres augmentés, l'élimination urinaire se fait de façon très lente et les taux de radio-iodémie montrent une très forte prépondérance de la fraction minérale sur la fraction protidique ; on peut en conclure que la fonction de piégeage de l'iode est conservée, et même augmentée, mais que la fixation iodo-protidique ne peut se réaliser.

Des facteurs de prédisposition individuelle jouent certainement et peuvent expliquer la survenue du goitre dans les délais et avec des doses essentiellement variables : un comprimé pendant trois mois et demi, trois comprimés pendant cinq mois, quatre comprimés pendant cinq mois, deux comprimés pendant huit mois dans les observations de GUINET et BERGER ; d'ailleurs, la mère d'un de leurs malades avait

une thyroïde nettement palpable et la grand-mère un goitre.

Toutes ces données permettent donc de conclure que la D.M.D.T.H. peut avoir une action goitrigène et hypothyroïdienne chez des sujets prédisposés.

IV. — LA 5,5 PHÉNYL THYÉNYL HYDANTOINE

Ce produit est l'un des derniers venus de la série hydantoïnique, et, à notre connaissance, il n'a pas encore été employé en France dans le traitement de l'épilepsie ; seuls les Américains et les Anglais semblent avoir utilisé ce produit à des fins thérapeutiques. Aussi bien les publications sur ce produit sont peu nombreuses.

SWEET (105), dans la revue anglaise de médecine *The Lancet*, en 1950, fait état d'une éruption déterminée par le phénytoïde de soude.

HUSSAR et ROGERS (102) mentionnent un cas d'agranulocytose pure par thyphénytoïde, suivie de guérison ; chez ce malade, la thyphénytoïne employée seule aurait déterminé une atteinte de la seule série blanche, avec agranulocytose totale, mais éphémère (polynucléaires à 0 % avec globules rouges normaux).

Des altérations hépatiques ont été décrites par les auteurs américains ; BUTSCHER et GALLAGER (101), de Philadelphie, ont rapporté deux cas de nécrose hépatique mortelle en cours de traitement par le phéthénylate de sodium :

Observation I. — Il s'agit d'une femme de 44 ans, traitée depuis cinq mois par le phéthénylate de soude à la dose de 0,30 gr. par jour ; les troubles ont débuté par des vomissements, puis est apparu un ictère avec urines foncées ; on ne note pas de gros foie ni de ballonnement, pas de température ; les tests

hépatiques sont très perturbés, en particulier un Hanger à quatre croix. Le troisième jour, la malade présente une hématurie massive, elle devient somnolente et confuse et meurt le huitième jour dans le coma.

Observation II. — C'est un garçon de six ans qui reçoit, depuis juin 1950, 0,20 gr. de phéthénylate de soude et 0,045 gr. de phénobarbital ; cinq mois après apparaît un ictère avec urines foncées ; arrêt du traitement.

Les signes s'aggravent progressivement et le quinzième jour, devant l'imminence d'une crise, la mère donne à l'enfant 0,05 gr. de secobarbital ; l'enfant tombe dans le coma.

A l'entrée : coma, hypotonie et ictère ; pas de gros foie ; Hanger à quatre croix ; L.C.R. normal ; pas de température.

La dyspnée ira en augmentant et, malgré un traitement par gluconate de chaux intra-veineux, la mort survient au bout de quinze jours.

A l'autopsie, le foie est mou et friable, jaune et d'aspect grenu, il pèse 430 gr. ; les coupes montrent une nécrose massive, diffuse, des cellules parenchymateuses et leur comblement par du tissu réticulé et fibreux jaune ; quelques îlots épars de cellules inflammatoires ; pas de signes visibles de régénération cellulaire du foie ni des canaux biliaires ; en gros, aspect histologique d'hépatite suraiguë d'origine virale.

Il faut remarquer que, dans ces deux cas, il n'y a pas eu de température jusqu'à la période terminale, ni aucun signe infectieux ; d'autre part, il n'y avait pas d'hépatite infectieuse dans le voisinage pendant cette période ; par contre, on ne peut éliminer entièrement la possibilité d'une hépatite d'inoculation, car ces deux malades avaient subi des ponctions veineuses cinq et six mois auparavant.

PRYLES, BURNETT et LIVINGTON (104), de Baltimore, dans une statistique de 153 malades, ont noté trois ictères et deux hépatites ; dans un cas, l'ictère apparut environ trois à quatre semaines après le début du traitement et disparut trois semaines après l'arrêt du médicament ; dans les deux cas d'hépatite suraiguë l'ictère apparut respectivement six mois et vingt-quatre mois après le début du traitement.

BUTSCHER et GALLAGER (101) pensent qu'en général le phéthénylate de soude n'est pas hépato-toxique, sauf chez des sujets prédisposés ou fragilisés par des thérapeutiques antérieures. Il semble que des études plus poussées soient nécessaires pour pouvoir conclure.

CHAPITRE III

Prévention et traitement des accidents

La prévention et le traitement des accidents déclenchés par les hydantoïnes découlent des constatations faites à propos de chacune d'elles ; certaines précautions sont d'ordre général et seront prises quel que soit le produit employé ; d'autres seront particulières à certains dérivés.

Les accidents dus à la toxicité propre des différents dérivés, relevant d'un surdosage, sont en général peu graves et disparaissent à la faveur d'une thérapeutique purement symptomatique ou par l'arrêt du traitement sans jamais mettre la vie du malade en danger.

Quant aux accidents d'intolérance, leur gravité est très variable : certains ne poseront en pratique aucun problème thérapeutique particulier, mais revêtiront la valeur de symptômes annonciateurs de troubles plus graves ; d'autres, en particulier les accidents sanguins, demanderont des mesures énergiques et urgentes.

Les troubles gastriques dus à l'alcalinité du D.P.H.S. peuvent être évités par la prise du médicament au milieu du repas et, s'il y a lieu, par l'adjonction d'une solution d'acide phosphorique ou

chlorhydrique ; cette précaution s'impose également pour la M.P.E.H. et la D.M.D.T.H. qui, à un degré moindre, peuvent occasionner les mêmes troubles.

Les troubles nerveux et psychiques seront prévenus la plupart du temps par une mise en œuvre progressive de la médication jusqu'à la dose optimale ; dans le cas d'un changement de thérapeutique, la substitution d'un médicament à un autre devra également être progressive sous peine de voir apparaître des accidents nerveux et psychiques graves ; la torpeur provoquée par la M.P.E.H. peut être contrôlée par l'emploi de dextro-amphétamine.

L'hyperplasie gingivale due à la thérapeutique par la D.P.H.S. peut être évitée par une très bonne hygiène buccale associée, pour certains auteurs, à un traitement polyvitaminé (vitamines C, D, B2) ; après son apparition, si elle survient tout de même, quelques bons résultats ont été obtenus par des massages [ZISKIN, STOWE et ZOGARELLI (60)] ; dans les cas particulièrement graves, on a conseillé l'ablation chirurgicale.

Le goitre myxœdémateux de la thérapeutique par la D.M.D.T.H. pourra être prévenu par l'administration simultanée d'extraits thyroïdiens ; il va sans dire que ce produit ne devra pas être employé dans les pays d'endémie goitreuse ou chez des sujets prédisposés à l'hypothyroïdie.

Tous les cas que nous venons d'envisager ne constituent au fond que des modalités de traitement. Le vrai problème de la thérapeutique par les hydantoïnes réside dans les accidents allergiques d'ordre cutané, ganglionnaire et sanguin qui justifient par leur importance des mesures sévères.

Si les accidents cutanés n'ont en général pas de suites fâcheuses (encore avons-nous des exemples d'éruptions mortelles) ils constituent, avec les manifestations ganglionnaires, un avertissement sérieux dont il convient de tenir compte ; aussi, un certain nombre de précautions s'avèrent-elles indispensables :

1^o Il convient de commencer le traitement par de très petites doses et de les augmenter progressivement en surveillant de très près le malade, surtout si ce dernier présente des antécédents allergiques.

2^o De mettre en garde les malades sur la valeur de symptômes tels que l'apparition d'une éruption, d'adénopathies, de prurit, d'une poussée de température, de maux de gorge ou d'une fatigue persistante ; l'apparition de tels signes doit faire suspendre immédiatement la thérapeutique ; cette précaution suffit en général à éviter toute suite fâcheuse ; le traitement cortisoné (employé chez l'un de nos malades) semble, par son action anti-allergique, avoir un effet favorable sur l'involution des phénomènes éruptifs et ganglionnaires.

Mais, le plus souvent, l'absence de tout signe annonciateur d'accidents graves impose une *surveillance hématologique stricte*.

Le malade devra se trouver à proximité d'un centre médical : toutes les semaines d'abord, puis tous les quinze à trente jours, on pratiquera une numération globulaire, une formule leucocytaire, une épreuve du lacet, de façon à déceler une tare sanguine possible ; si l'on note des chiffres globulaires de plus en plus bas, si le nombre des globules rouges descend à moins de 3 millions, celui des granulocytes à moins de 1.500, on devra entreprendre une thérapeutique substitutive. Pendant la conduite du traitement il faudra prévenir le malade de la signification de certains signes tels que : saignement au brossage des dents, épistaxis, ecchymoses ou pétéchies, ménorragies, plaque nécrotiques des muqueuses ; en cas d'apparition d'un quelconque de ces signes il devra aussitôt consulter son médecin, qui décidera du changement de thérapeutique, effectué dans tous les cas de façon progressive.

Dans tous les cas, dès que l'alarme est donnée, soit sur les seuls troubles hématologiques, soit sur un tableau clinique évocateur, il faut hospitaliser le malade dans un service spécialisé et faire aussitôt une étude hématologique complète, et surtout une ponction sternale, qui pourra fournir des renseignements précis sur l'état actuel de l'appareil hématopoïétique et guider les indications thérapeutiques. Avec cet ensemble de précautions il est possible, dans la grande majorité des cas, d'éviter tout accident grave.

Si cependant il s'en produisait, il faudrait instituer immédiatement une thérapeutique active : suppléance des fonctions médullaires défaillantes, prévention des conséquences de l'aplasie, tels sont les deux buts principaux du traitement des hémopathies réactionnelles toxiques. Les thérapeutiques substitutives sont évidemment fort nombreuses ; beaucoup d'entre elles sont inefficaces ; selon que l'on a affaire à l'un des trois éléments de l'aplasie médullaire différents traitements seront envisagés :

1° *La thrombopénie* : vitamines P et C sont classiquement efficaces pour lutter contre elle ; il semble qu'en réalité cette efficacité soit discutée. Par contre, la sidération mégacaryocytaire avec hypoplaquetose est l'indication de choix de la *transfusion sanguine* : transfusion de sang frais, si possible, quotidienne dans les cas graves, de l'ordre de 300 à 400 grammes chaque fois ; elle permet, en relevant le taux des plaquettes, de lutter contre le syndrome hémorragique et d'attendre la récupération de la fonction mégacaryocytaire.

2° *L'agranulocytose* : les médications proposées sont ici particulièrement variées : nucléotides de pontose, extraits hépatiques, acide folique, vitamines B et surtout B 6 ; aucun de ces corps ne paraît doué d'une efficacité réelle ; c'est encore la transfusion

sanguine qui constitue la thérapeutique substitutive la plus active. A un autre titre, le traitement anti-infectieux préventif à base d'antibiotiques (pénicilline, auréomycine) est ici particulièrement indiqué ; il évite ainsi les accidents infectieux que ne manque pas de favoriser la chute sanguine des polynucléaires neutrophiles.

3° *L'anémie* : elle est rarement isolée ; là encore l'acide folique, la vitamine B 12, les extraits hépatiques peuvent être utilisés ; la lignée érythrocytaire est cependant celle qui régénère le plus vite après l'arrêt du toxique ; l'anémie ne nécessite donc que très rarement une thérapeutique active dont l'élément principal est alors la transfusion sanguine. Aussi c'est à celle-ci, et de préférence aux transfusions de sang frais, que l'on doit faire appel si l'on veut attendre du traitement une réelle efficacité.

Nous avons réalisé chez notre malade une transfusion médullaire, à la fois dans un but de substitution et pour stimuler les fonctions inhibées ; le résultat n'en a pas été spectaculaire ; étant donnée la difficulté de réalisation (manque de donneurs surtout) une telle méthode ne semble pas devoir s'imposer.

Il reste à envisager la poursuite du traitement anti-épileptique après la guérison des accidents. Le problème ainsi posé peut parfois être difficile à résoudre. Pratiquement, la reprise de l'hydantoïne n'est contre-indiquée que dans les cas très graves ; nous savons que les barbituriques et la trimétadione sont toxiques pour le système hémopoïétique. Il reste par contre un produit dont les indications sont relativement large, la *phénacétylurée* ; ce corps, d'après les essais qui ont été effectués jusqu'ici (EUZIERE et coll. entre autres) paraît dénué de toxicité ; par contre, son efficacité est assez faible, sur le Grand

Mal en particulier. D'autre part, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi tout dernièrement de nouveaux anti-épileptiques tels que la 5 phényl 5 éthyl hexahydropyrimidine 4,6 dione (mysoline), qui a une activité manifeste contre le Grand Mal voisine de celle de l'association classique : barbituriques et hydantoïnes ; la méthyl phényl succinimide (lifène) est active sur le Petit Mal ; la N benzyl chloropropionamide, connue aux Etats-Unis sous le nom de « Hibicon », serait surtout indiquée dans les épilepsies de type « trône cérébral supérieur ». Ces nouveaux produits, à condition de respecter leurs indications, permettront de résoudre le problème délicat de la poursuite du traitement anti-épileptique.

CONCLUSION

Les dérivés de l'hydantoïne ne détrônent pas les barbituriques, mais les épaulent, au contraire, solidement, en permettant plusieurs types d'associations médicamenteuses dont les indications se fixent avec une réelle précision, suivant le type d'épilepsie envisagé.

Mais ces produits peuvent être à l'origine d'un certain nombre d'accidents dont la fréquence, l'aspect et la gravité varient suivant les dérivés envisagés ; ces troubles peuvent être de différents ordres :

- digestifs,
- nerveux et psychiques,
- cutanés et muqueux,
- ganglionnaires,
- hépatiques,
- thyroïdiens,
- et surtout *sanguins*.

Pour qu'un traitement de longue haleine puisse se poursuivre avec efficacité, quatre conditions essentielles doivent guider le praticien :

- 1° Un diagnostic précis du trouble morbide.
- 2° Une progression lente des doses administrées jusqu'au seuil efficace à maintenir (prises fractionnées).
- 3° Une même substitution lente d'un type médicamenteux à un autre, si cela paraît nécessaire.

4^e Une surveillance médicale régulière, surtout *d'ordre hématologique*, pour apprécier les risques d'accidents graves et irréversibles.

Avec cet ensemble de précautions, il est possible d'exploiter les avantages réels des hydantoïnes sur les barbituriques, malgré le plus grand nombre d'accidents qu'elles déclanchent.

— Les hydantoïnes sont moins hypnogènes que les barbituriques.

— Elles sont plus efficaces dans l'épilepsie à type Grand Mal, à crises nombreuses, et dans l'épilepsie psychomotrice.

Elles constituent un maillon important de la chaîne des thérapeutiques qu'un épileptique doit suivre tout au long de sa vie, ce qui leur confère une valeur certaine.

BIBLIOGRAPHIE

Diphényl Hydantoïne

- 1 — ALBAHARY (Cl.). — Les maladies médicamenteuses d'ordres thérapeutique et accidentel. Préface de Tzank, Masson, éditeurs, 1953, p. 204-206.
- 2 — ARING (C. D.) et ROSEBAUM (M.). — Ingestion of large doses of dilantin sodium, *Arch. Neur. and Psych.*, 1941, 45, 265-270.
- 3 — BAUDOUIN (A.). — Le traitement de l'épilepsie par une marque française de diphényl hydantoïne. *Bull. Ac. Méd.*, 4 mars 1941, 124, 239-242.
- 4 — BAUDOUIN (A.) et HAZARD. — Action cardio-vasculaire dépressive exercée par le D.P.H. et son dérivé sodique par injection intra-veineuse. *Bull. Acad. Méd.*, 8 juillet 1941, 39-41.
- 5 — BAUDOUIN (A.) et REMOND (A.). — A propos du traitement de l'épilepsie par le D.P.H. *Bull. Acad. Méd.*, séance du 9 juillet 1942, 45-47.
- 6 — BERGOUIGNAN. — La D.P.H. dans le traitement de l'épilepsie. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1941, 23, 74.
- 7 — BENHAMOU (Ed.) et ALBOU (E.). — Les accidents sanguins des nouveaux anti-épileptiques de synthèse. *Annales de Méd.*, 1953, 7, 549-580.
- 8 — BLACK (N. D.). — The value of D.P.H. (dilantin) in psychosis with convulsive disorders. *Arch. Neur. and Psych.*, 1939, 13, 711.
- 9 — BLAIR (D.), BAILEY (K. C.), MAC GREGOR (L. S.). — Treatment of epilepsy with epanutin. *Lancet*, 1939, 2, 363.
- 10 — BLAIR (D.) et COMB. — Hémiplégie complicating S.D.H. therapy of epilepsy. *Lancet*, 1940, 1, 269-270.
- 11 — BONAFEDE (V. I.) et NAUTHAN (R. E.). — The treatment of epilepsy with S.D.H. *Psych. Quart.*, 1940, 14, 603.
- 12 — BUTTER (A. J. H.). — Epilepsy treated with épanutin. *British Méd. Journal*, 1940, 1, 483.
- 13 — CAILLEAULT (R.). — Contribution à l'étude de l'épilepsie par le D.P.H. *Thèse*, Paris, 1942.
- 14 — CATTAN (R.), FRUMUSAN (P.) et ATTAL (P.). — Intoxication aiguë par D.P.H. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, 63, 346-348.

- 15 — CLOVIS VINCENT. — Cité par M^{me} Foucaud.
- 16 — COHEN, SHOWSTACK et MYERSON. — Synergism of phenobarbital, dilantin and ethers drugs. *J. A. M. A.*, 1940, 114, 480.
- 17 — Conseil de Pharmacie et de Chimie de l'Association Médicale américaine. Cité par Fen Ying K'Un et Hsu Ying K'uei.
- 18 — DOLTOLO (J. J.) et BENNETT (C. L.). — Some observations on treatment of constitutional epilepsy with dilantin. *Psych. Quart.*, 1940, 14, 595.
- 19 — DAVIDSON (S.) et SUTHERLAND (J. D.). — Results with épanutin in mental hospital patients. *British Med. Journal*, 1939, 2, 725.
- 20 — DEVIC, LORAS et BALIVET. — Traitement de l'épilepsie par la D.P.H. *Lyon Médical*, juillet 1942, 37-42.
- 21 — DRAKE (M. R.), GRUBER (C. M.) et HAURY (V. G.). — The toxic action of S.D.H. (dilantin) when injected intra-peritoneally and intra-veinously in experimental animals. *J. Pharmacol. and Exper. Therapy*, 1940, 68, 443.
- 22 — FABRE (A.). — Sur l'élimination urinaire du D.P.H. *Société de Biologie*, séance du 12 septembre 1942. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, décembre 1942, p. 779.
- 23 — FENG YING K'UN et HSU YING K'UEI. — Dilantin sodium therapy in epilepsy ; a revue of literature and preliminary report of 6 cases. *The Chinese Med. Journal*, 1941, 6, 508.
- 24 — FETTERMAN (J. L.). — Dilantin sodium in epilepsy. *J. A. M. A.*, 1940, 114, 396.
- 25 — FORSTER, GRUMYIT. — Cités par M^{me} Foucaud.
- 26 — FOUCAUD (M^{me}). — Le traitement de l'épilepsie par les dérivés hydantoïniques. *Thèse*, Paris, 1944.
- 27 — FRANKEL (J. I.). — Dilantin sodium in the treatment of epilepsy. *J. A. M. A.*, 1940, 114, 1320.
- 28 — FROST. — S.D.H., preliminary report in severe cases. *J. of Mental Sciences*, 1939, 85, 965.
- 29 — GANDOLFI. — Cité par M^{me} Foucaud.
- 30 — GIBBS (F. A.), GIBBS (E. L.) et LENNOY (W. G.). — Epilepsy. A paroxysmal cerebral dysrhythmia. *Brain*, 1937, 60, 377.
- 31 — GLEY (P.). — Action du D.P.H. sur le système nerveux central. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales*, 1941, 125, 307.
- 32 — GRUHZIT. — Sodium diphényl hydantoïne : pharmacology and histopathology studies. *Arch. Path.*, 1939, 28, 761.
- 33 — HINE et HOZELKA. — *Journal of Pharmacology and Experimental therapy*, 1941, p. 289.
- 34 — JONHSON (H. K.). — The response of various types of epilepsy to the dilantin sodium therapy. *Psych. Quart.*, 1940, 14, 612.
- 35 — KINBALL (O. P.). — The treatment of epilepsy with S.D.P.H. *J. A. M. A.*, 1939, 112, 1244.
- 36 — KINBALL (O. P.) et HORAN (T. N.). — The use of dilantin in the treatment of epilepsy. *Annales Int. Medicine*, 1939, 13, 783-793.
- 37 — LAW (J. J.). — Epanutin in epilepsy. *British Med. J.*, 1939, 2, 725.

- 38 — LENNOX (W. G.). — The drug therapy of epilepsy. *J. A. M. A.*, 1940, 114, 1347.
- 39 — LYNCH (D. O.). — Report of 116 controled cases of epilepsy. *Canada Medical Ass. J.*, 1939, 41, 266.
- 40 — MERCIER (J.). — Structures moléculaires et pouvoir anti-convulsivant, influence des substitutions dans les noyaux de l'acide barbiturique et de l'hydantoïne. *Société de Biologie d'Alger*, séance du 15 novembre 1950. *Comptes rendus de la Société de Biologie et de ses filiales*, décembre 1950, p. 1677-1678.
- 41 — MERRITT (H. H.) et PUTNAM (T. J.). — Experimental determination of anti-convulsivant properties of some phenyl derivations. *Sciences*, 1937, 85, 525.
- 42 — MERRITT (H. H.) et PUTNAM (T. J.). — Le D.P.H.S. dans le traitement des troubles convulsifs. *J. A. M. A.*, 1938, 111, 1068.
- 43 — MERRITT (H. H.) et PUTNAM (T. J.). — S.D.P.H. in treatment of convulsive disorders. *Arch. Neur. and Psych.*, 1939, 42, 1053.
- 44 — MERRITT (H. H.) et PUTNAM (T. J.). — Congrès de Neurologie de Copenhague, 1939.
- 45 — MERRITT (H. H.) et PUTNAM (T. J.). — S.D.P.H. in treatment of convulsive seizures. *Am. J. Psych.*, 1941, 96, 1029.
- 46 — PAGNIEZ (P.). — Traitement de la névralgie faciale par le D.P.H.S. *Presse médicale*, 1942, 50, 348.
- 47 — PAGNIEZ (P.). — Le nouveau traitement de l'épilepsie par la D.P.H. et ses sels. *Paris médical*, 30 nov. 1941, 48, 240.
- 48 — PLICHET (A.). — *Enquête de la Vie Médicale*, septembre 1942.
- 49 — PLICHET (A.), HENRION (P.) et GIRAUD (N.). — La stomatite du D.P.H.S. *Presse médicale*, 1943, 27, 631.
- 50 — REESER (H. H.). — Dilantin for epilepsy. *Wisconsin medical J.*, 1939, 96, 1023. Abtrait, *J. A. M. A.*, 1939, 114, 296.
- 51 — RISER, GAYRAL, GUY. — Du traitement de l'épilepsie par le D.P.H.S. *Presse médicale*, 1944, 5, 67.
- 52 — REMOND. — La monométhyl diphényl hydantoïne. *Société de Thérapeutique*, 10 mars 1943. *Presse médicale*, juin 1943, 330.
- 53 — ROBINSON (L. J.). — Case of acute poisoning from dilantin sodium with recovery. *J. A. M. A.*, 1940, 115, 289-290.
- 54 — ROBINSON (L. J.) et OSGOOD (R.). — Comparative effects of pheno-barbital and dilantin sodium in the treatment of epilepsy. *J. A. M. A.*, 1940, 114, 1334.
- 55 — STEEL (J. P.) et SMITH (E. S.). — Epanutin in epilepsy. *Lancet*, 1939, 2, 367.
- 56 — TIFFENEAU et M^{lle} BEAUVALLET. — Etude pharmacodynamique de la D.P.H. et de quelques hydantoïnes disubstitués cycliques et cyclaniques et acycliques. *Presse médicale*, 7 août 1943, p. 417-418.
- 57 — VERMENOUEZ et HERMABESSIERE. — Erythrodermie à la D.P.H. *Bull. Soc. fr. Der. Syph.*, 1951, 58, 543.
- 58 — WILLIAMS (D.). — Treatment of epilepsy with S.D.P.H. *Lancet*, 1939, 2, 678.

- 59 — YU (T.F.). — Blood vitamin C content of chineses in Peiping during the winter of 1938 to 1939. *Chenese médical J.*, 1939, 56, 334.
- 60 — ZISKIN, STOWE et ZOGARELLI. — Dilantin hyperplastic gingivitis its treatment and prevention. *Neur. and Psych.*, novembre 1941, p. 897-907.

3 Méthyl 5,5 Phényl Ethyl Hydantoïne

- 61 — ABBOTT (K.C.) et SCHWAB (E.H.). — The serious effects of newer antiepileptic drugs. *New England J. of Medicine*, 1950, 242, 243-249.
- 62 — AIRD (R.B.). — Treatment of epilepsy. *J.A.M.A.*, 1948, 137, 1249.
- 63 — BAILEY (A.A.) et WORDEN (R.E.). — Le traitement de l'épilepsie de l'adulte. Les effets toxiques de la 3 méthyl 5,5 phényl éthyl hydantoïne. *Proc. of the Staff. Meetings of the Mayo Clinic*, Rochester, 1949, 24, 483-486.
- 64 — BAUDOUIN (A.). — Les accidents (et surtout les accidents sanguins) des nouveaux anti-épileptiques de synthèse. *Revue du Praticien*, 1954, 9, 770.
- 65 — BENHAMOU (Ed.) et ALBOU (E.). — Deux cas mortels de myélose aplasique par M.P.E.H. *Société médicale des Hôpitaux d'Alger*, 19 juin 1952.
- 66 — BERCEL (G.). — Hydantoin in epilepsy. *J.A.M.A.*, 1950, 143, 1460-1462.
- 67 — BERNARD (J.), MARKOFF. — Cités par Olmer et Paillas.
- 68 — BEST (W.R.) et PAUL (J.T.). — Anémie hypoplastique sévère consécutive à la médication anti-convulsive. *Revue de la littérature et rapport d'un cas. Amer. Med. J.*, 1950, 8, 124-130.
- 69 — BLOOM (N.), LYNCH (J.P.) et BRICK (H.I.). — Intoxication par la mésantoïne avec anémie aplastique. Guérison. *J.A.M.A.*, 1948, 138, 498-499.
- 70 — CHIARI (A.). — L'image tissulaire fine des tuméfactions ganglionnaires observées en cours de traitement par la mésantoïne. Rapport d'un cas. *Wien. Klin. Wochens.*, 1951, 63, 77-81.
- 71 — COLMS, VALENTIN, GOLDMAN, KEITOL. — Cités par Chiari.
- 72 — DAVID (N.H.). — Méthyl hydantoïne (mésantoïne) dans le traitement de l'épilepsie. *J. of Nervous and Mental Diseases*, New-York, 1948, 108, 118.
- 73 — DAVIS (R.C.), FISH (C.), TISHER (P.E.). — Pancytopenie causée par la mésantoïne. Rapport d'un cas. *New-England of Medicine*, Boston, 1950, 242, 863-864.
- 74 — FETTERMAN (J.L.) et VICTOROFF. — Practical aspects of therapy in epilepsy. *Am. J. of Psych.*, 1948, 105, 410-416.
- 75 — GALLAND (N.). — Les accidents sanguins des dérivés de l'hydantoïne. *Thèse*, Montpellier, 1951.
- 76 — GARVIN (F.A.). — Mesantoin toxicity. *Diseases of the Nervous System.*, 1950, 11, 48.

- 77 — HARRISON (F.F.), JOHNSON (R.D.), AYER (D.). — Fatal aplastic anemia following use of tridione and a hydantoin. *J. A.M.A.*, 1946, 132, 11.
- 78 — EUZIERE (J.), LAFON (R.), SALVAING (J.) et LEVY (A.). — Aplasie médullaire apparue au décours d'un traitement par convulsivothérapie électrique. *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 4 février 1949.
- 79 — HUNTER (H.) et JENKINS (D.). — Occurrence of skin pigmentation during mesantoin therapy. *J. A.M.A.*, 1951, 147, 744-748.
- 80 — JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et ALRAM (D.). — Myélose aplasique grave par un dérivé de l'hydantoïne. *Société des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 2 mars 1951. *Montpellier médical*, 1951, 94, 165.
- 81 — KOZOL (H.L.). — La place de la M.E.P.H. dans le traitement de l'épilepsie. *IV^{me} Congrès Neurologique international*, Paris, septembre 1949, vol. 2, p. 127. Masson, édit.
- 82 — KOZOL (H.L.). — La mésantoïne dans le traitement de l'épilepsie. Relation de 200 malades en traitement pour des périodes allant de deux mois à quatre ans. *Arch. Neurol. Psych.*, 1950, 63, 235-248.
- 83 — KRESBACH, KNORR. — Panhémocytopénie par le traitement avec M.P.E.H. Observations sur les lésions de la moelle osseuse produites par les dérivés de l'hydantoïne. *Klin. Med. (Wien)*, 1950, 7, 346-350.
- 84 — LENNOX (W.G.). — Deux nouvelles drogues dans le traitement de l'épilepsie. *Am. J. Psych.*, 1946, 103, 159.
- 85 — LOSCALZO (A.E.). — Treatment of epileptic patients with a combination of 3 methyl 5,5 phenyl ethyl hydantoin and pheno-barbital. *J. Norv. and Ment. Disc.*, 1945, 101, 537.
- 86 — MARTINEZ, GOMEZ, OROSCO. — Dermatite scarlatiniforme due à la mésantoïne. *Bull. Med. Hosp. Inf. (Mexico)*, 1950, 7, 884-886.
- 87 — NAUTH-MISIR (T.N.). — Un cas de surdosage considérable d'une phényl hydantoïne soluble. *Brit. M.J.*, 1948, 2, 646.
- 88 — OLMER (J.) et MURATORE (R.). — Manifestations ganglionnaires et vasculo-sanguines de la maladie sérique. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1948, 50, 1630.
- 89 — OLMER (J.), PAILLAS (R.), MURATORE (R.) et M^{lle} BADIER (M.). — Manifestations ganglionnaires au cours de traitements par la M.P.E.H. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1952, 68, 839. *Presse médicale*, 1952, 60, 1748-1750.
- 90 — ROHRBACH (P.). — Atteinte médullo-osseuse et panhémocytopénie des corps hydantoinés. *Schweiz. Med. Worsch.*, 1950, 80, 337-340.
- 91 — RUSKIN (D.B.). — La mésantoïne dans le traitement de l'épilepsie dans un hôpital de l'Etat américain. *Arch. Neur. Psych.*, 1948, 60, 484.
- 92 — RUSKIN (D.B.). — Dermatite bulleuse fulminante due à la mésantoïne. *J. A.M.A.*, 1948, 137, 1031.
- 93 — SUBIRANA (A.), OLLER-DARELLA (L.). — Etude critique des résultats obtenus chez des épileptiques par la M.P.E.H. *Revue Neurol.*, 1949, 81, 142.

5,5 Diméthyl 2,4 Dithio Hydantoïne

- 94 — BAUDOUIN (A.), THUILIER (H.). — Traitement de l'épilepsie par la D.M.D.T.H. *IV^{me} Congrès Neurol. internat.*, Paris, septembre 1949.
- 95 — CHEYMOL (J.) et LAVEDAN (P.). — Action comparée de quelques anti-thyroïdiens et d'un produit nouveau : le diméthyl dithio hydantoïne. *Journal de Physiologie*, 1949, p. 144-147.
- 96 — GUINET (P.) et BERGER (M.). — Faits cliniques et expérimentaux sur les goîtres avec hyperplasie provoquée par la D.M.D.T.H. *Lyon médical*, 1951, 185, 431.
- 97 — HAZARD, CHEYMOL et SMARZEWSKA. — Action anti-convulsive et structures moléculaires de quelques composés hétérocycliques pentagonaux. Diméthyl dithio hydantoïne : influence de la méthylation et de l'iodométhylation au soufre. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1948, 227, 312-313.
- 98 — LINQUETRE, GOUDEMAN, MARTIN. — Cités par Guinet et Berger.
- 99 — ROYER (P.), BROUSSOLLE (P.), M^{me} THIÉBAUX et MOUGEOLLE (J.). — Manifestations d'intolérance à la D.M.D.T.H. *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1951, 58, 609.

5,5 Phényl Thiényl Hydantoïne

- 100 — BASCANDS (J.). — Les accidents consécutifs à la thérapeutique de l'hydantoïne. *Thèse*, Bordeaux, 1952.
- 101 — BUTSCHER (W. C.) et GALLAGER (H. S.). — Fatal hepatic necrosis during phetenylate sodium therapy. 2 cases. *J. A. M. A.*, 1952, 148, 536-538.
- 102 — HUSSAR (A. E.) et ROGERS (H. B.). — Agranulocytose apparue durant un traitement par le phétényle (thiantoine). *J. A. M. A.*, 1952, 149, 1312-1313.
- 103 — PETERMAN. — Treatment of idiopathic epilepsy ; introduction of a new drug : thyphenoin. *Am. J. Dis. of Children*, 1948, 75, 734-740.
- 104 — PRYLES (C. V.), BURNETT (J. M.) et LIVINGSTON (S.). — Acute hepatic necrosis with death occurring during phetenylate sodium therapy. *J. A. M. A.*, 1952, 148, 535-536.
- 105 — SWEET. — Eruption due to phetenylate sodium therapy. *Lancet*, 1950, 138, 68.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	7
CHAPITRE PREMIER : <i>Les dérivés hydantoiniques.</i>	11
Historique.	11
Les dérivés de l'hydantoïne.	15
L'intoxication par les hydantoïnes.	20
CHAPITRE DEUXIÈME : <i>Les accidents d'intolérance aux hydantoïnes.</i>	23
I. — La diphenyl hydantoïne.	23
II. — La 3 méthyl 5,5 phenyl éthyl hydantoïne.	32
III. — La 5,5 diméthyl 2,4 dithio hydantoïne.	52
IV. — La 5,5 phenyl thienyl hydantoïne.	57
CHAPITRE TROISIÈME : <i>Prévention et traitement des accidents.</i>	61
Conclusion.	67
Bibliographie.	69

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Les accidents consécutifs à la thérapeutique par les dérivés de l'Hydantoïne. (A propos de quatre observations personnelles).

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 15 octobre 1954

Le Professeur,

JANBON.

Vu :

Montpellier, le 15 octobre 1954

Pour le Doyen,

Le Professeur délégué

GRANEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 18 octobre 1954

Le Recteur

DOUCET.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

